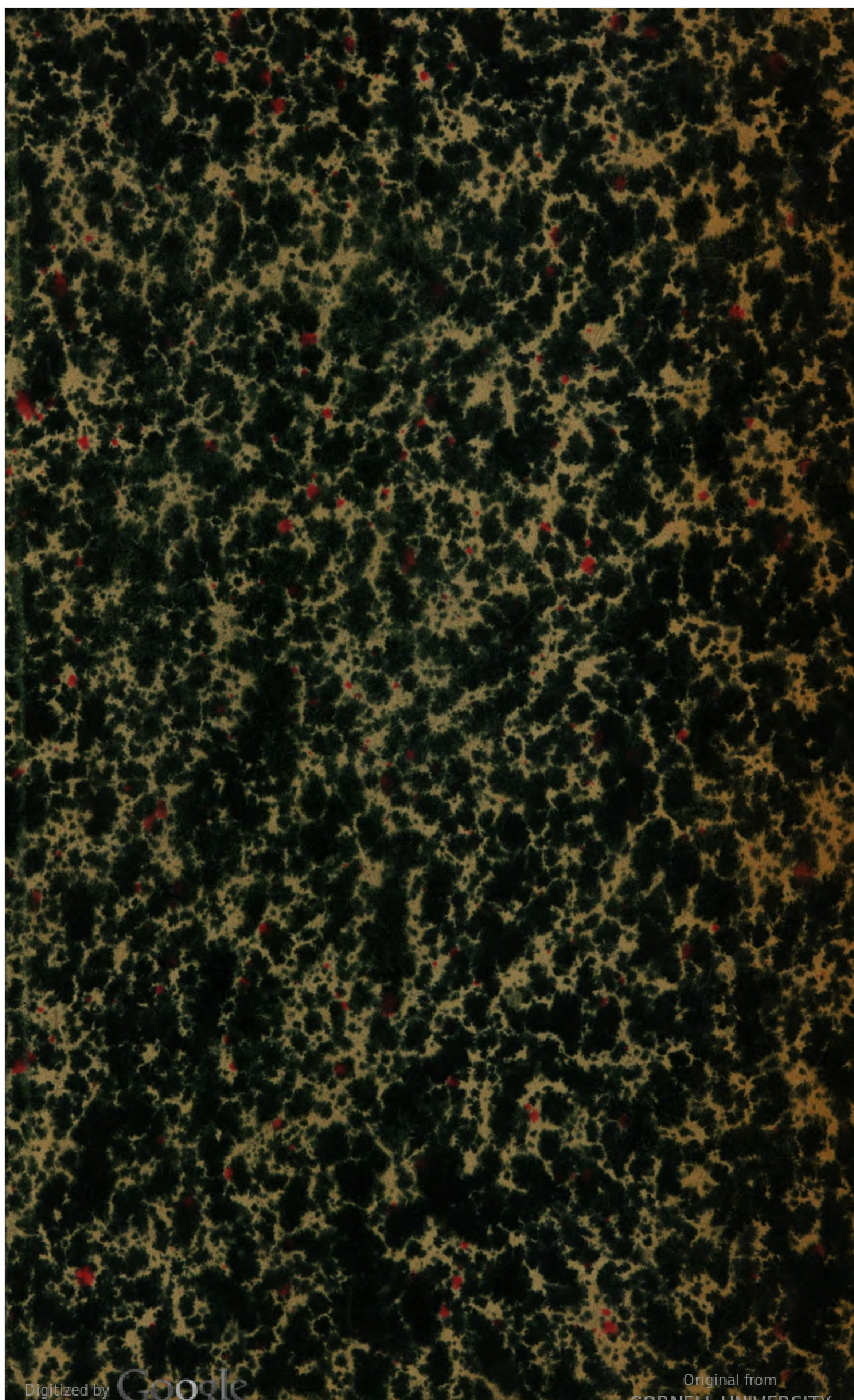
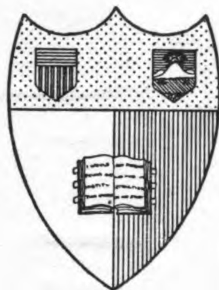




'ate show, ... taken.



ARCHIV

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

PROF. R. BOEHM IN LEIPZIG, PROF. E. BOSTRÖM IN GIESSEN, PROF. F. A. HOFFMANN IN LEIPZIG, PROF. F. HOFMEISTER IN STRASSBURG I. E., PROF. L. LICHTHEIM IN BERN, PROF. H. H. MEYER IN WIEN, PROF. B. NAUNYN IN BADEN-BADEN, PROF. F. PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. H. QUINCKE IN FRANKFURT A. M., PROF. L. RIESS IN BERLIN, PROF. O. SCHMIEDEBERG IN STRASSBURG, PROF. JUL. SCHREIBER IN KÖNIGSBERG, PROF. H. SCHULZ IN GREIFSWALD, PROF. R. THOMA IN HEIDELBERG.

REDIGIERT VON

Dr. B. NAUNYN
PROF. EMER. DER UNIV. STRASSBURG
IN BADEN-BADEN

UND

Dr. O. SCHMIEDEBERG
PROF. DER PHARMAKOLOGIE
IN STRASSBURG I. E.

84. Band

Mit 7 Abbildungen und 98 Kurven



LEIPZIG
VERLAG VON F. C. W. VOGEL
1919

Erstes bis drittes Heft

Ausgegeben am 30. Juli 1918.

Viertes und fünftes Heft

Ausgegeben am 17. Dezember 1918.

Sechstes Heft

Ausgegeben am 13. Februar 1919.



I.

Arbeiten aus dem Pharmakologischen Institut zu Göttingen.

2. Reihe.

18. Versuche über die Durchlässigkeit der Froschhaut für Gifte.

Von

Ernst Lang.

Einleitung.

Für die Erforschung der Permeabilität lebender Gebilde hat sich die Froschhaut schon lange als ein Objekt erwiesen, dessen Durchlässigkeit gegenüber Wasser und gelösten Stoffen Wege zur Erforschung der sogenannten »Elektivität« zu eröffnen schien.

Die grundlegenden Versuche über die Durchlässigkeit der Froschhaut hat Overton[1]) angestellt. Overton untersuchte die Verhältnisse des Wasserhaushaltes beim Frosch und berücksichtigte dabei als Eintritts- und Ausgangspforte die lebende Froschhaut. Overton konnte zeigen, daß die Wasseraufnahme des Frosches in erster Reihe durch die Haut vor sich geht, wohingegen die Ausscheidung hauptsächlich der Niere als Leistung zufällt.

In Wasser gelöste Substanzen und unter diesen besonders die von Overton als »lipoidlöslich« bezeichneten permeieren leicht durch die Haut. Er machte für dieses Verhalten rein physikalische Vorgänge verantwortlich. Mit den Begriffen »Osmose« und »Verteilung« versuchte er die Erscheinungen erschöpfend zu erklären. Sobald es sich aber um die Deutung komplizierterer Vorgänge als der einfachen Durchwanderung von Wasser und wasserlöslichen Substanzen handelt, versagt die rein »physikalische« Erklärung und macht »physiologischen« Begriffen wie »spezifische Lebenstätigkeit der Zelle« Platz.

So sieht Leydig[2]) den Resorptionsvorgang als unter dem Einfluß des Nervensystems stehend an. Von diesem erwartet er eine Regelung

1) Verh. d. physik.-med. Ges. zu Würzburg, N. F. 36, 1904.

2) Biol. Zbl. 12, 1892.

der Kontraktilität der Gewebsteile (Epithel- und Bindegewebszellen). Kontraktilen Elementen der Haut im engeren Sinne, den glatten Muskeln, die in das Korium der Froschhaut eingewebt sind, schreibt er zudem noch eine wesentliche Bedeutung für die Resorption zu. Besonderen glatten Muskeln, welche die Weite der Hautlymphgefäße regeln, mißt Gaupp[1]) wesentliche Bedeutung bei.

Neben diesen Ansichten über den Einfluß der lebenden Froschhautelemente auf die Hautdurchlässigkeit steht die Annahme von dem Bestehen »vitaler Kräfte« als deren Substrat die Ephitelzelle selbst betrachtet wird. Freilich ist auf der anderen Seite hinreichend Anlaß zur Zurückhaltung mit der Deutung selektiver Fähigkeiten einer tierischen Membran im Sinne vitaler Kräfte, seitdem wir durch Hamburgers[2]) Versuche wissen, daß bereits leblose Membranen die in den Rahmen des heutigen Wissensstandes der Physik und physikalischen Chemie schwer einfügbaren Erscheinungen der Polarität aufweisen können; die Permeation von Wasser und gelösten Stoffen kann an natürlichen wie künstlichen Membranen in beiden Richtungen verschieden sein, wenn nur die Membranen nicht homogen sind, d. h. eine polare Struktur, eine differenzierte Außenfläche und Innenfläche haben. Auf kapillar-elektrische Äußerungen einer solchen Polarität an künstlichen einfachen Membranen haben vor allem die Versuche Girards[3]) aufmerksam gemacht. Es eröffnet sich also eine Reihe von Möglichkeiten, bei der resorptiven und sekretorischen Stoffwanderung charakteristische Abweichungen vom Schema des Diffusionsvorganges immer noch auf einfach physikalisch-chemische Weise zu erklären.

Natürlich ist einstweilen wenig Hoffnung, bei einem lebendigen Gebilde, wie es die Froschhaut darstellt, bis zu einer einfachen Formulierung der Durchwanderungsvorgänge vorzudringen. Handelt es sich doch dabei um ein Mehrfaches verschiedenartigster Strukturen, die über- und ineinander gelagert sind, Epithel, Bindegewebsfasern, Lymphräume, Blutgefäße, Drüsen usf. Besonders die Drüsen mit ihrer nach außen gerichteten Tendenz des Stofftransportes bilden ein sehr störendes Moment für das Studium der im allgemeinen aufsaugenden Funktion der Froschhaut.

Immerhin verspricht die weitere Sammlung von Material über Differenzen der Durchlässigkeit der Froschhaut für verschiedenartige

1) Anatomie des Frosches, 2. Aufl., 1904.

2) Biochem. Ztschr. Bd. 11, S. 443, 1908; s. auch Arch. f. Physiol. S. 302, 1896.

3) C. r. Ac. Sc. Bd. 146, S. 927, 1908; Bd. 148, S. 909, 1047 und 1186; Bd. 150, S. 1446, 1910. Journ. d. physiol. et d. path. gén. Bd. 12, S. 471, 1910.

Stoffe eine Erweiterung unserer Kenntnisse über elektive Durchdringung — ein Problem, das ja sowohl physiologisches wie pharmakologisches Interesse bietet.

Ein besonderes Elektivitätsphänomen an der Froschhaut, auf welches eine Beobachtung Heubners die Aufmerksamkeit lenkte, studierte Rieder[1]), der sich mit der Undurchlässigkeit der Froschhaut für Adrenalin beschäftigte.

Schon Rieder legte sich die Frage vor, auf welche Verhältnisse dies zurückzuführen sei. Er prüfte die Frage, ob das Ausbleiben der Adrenalinwirkung bei dessen Applikation auf die intakte Froschhaut etwa auf einer besonderen Fähigkeit derselben beruht, das Adrenalin in merklichem Maße zu zerstören; er kam zu deren Verneinung und folgerte: »Es muß also in einer spezifisch-elektiven Funktion der resorbierenden Elemente die Ursache dafür gesucht werden, daß durch die Froschhaut kein Adrenalin resorbiert wird.«

Ob diese Schlußfolgerung bei dem heutigen Stand unseres Wissens noch volle Geltung beanspruchen kann, mag zweifelhaft sein. Vor kurzem erschien eine Arbeit von Flury[2]), in der nachgewiesen ist, daß das Hautsekret der Frösche u. a. Wirkungen besitzt, die die Gegenwart von Adrenalin im Sekret möglich erscheinen lassen, um so mehr als im Hautsekret der Krötenart Bufo agua durch Abel und Macht[3]) auch chemisch Adrenalin nachgewiesen wurde. Die von Flury gefundenen adrenalinartigen Wirkungen des Froschhautsekrets sind Gefäßkontraktion am Laewenschen Froschpräparat und Pupillenerweiterung am isolierten Froschbulbus. Rieder hatte die Froschbulbusreaktion zur Wertbestimmung der mit Froschhaut in Berührung gebrachten Adrenalinlösungen ebenfalls herangezogen, daneben aber auch den Blutdruckversuch am Kaninchen benutzt. Am Säugetier hat Flury mit reinem Hautsekret nur Blutdruckerniedrigung gefunden, die der Gegenwart anderer Stoffe neben dem vermuteten Adrenalin zuzuschreiben ist; immerhin wäre es denkbar, daß eine Adrenalinlösung durch Zufügen geringer Mengen von Froschhautsekret eine Verstärkung der blutdrucksteigernden Wirkung auch am Säugetier erfährt. In diesem Falle könnte man die Ergebnisse von Rieder auch so deuten, daß ein Teil des auf der Froschhaut angewendeten Adrenalins doch ins Innere des Körpers gedrungen sei, daß aber die darauf geprüfte Lösung keine Abnahme ihrer Wirkungsstärke habe erkennen lassen, weil die Abnahme an Adrenalin durch inzwischen produziertes Hautsekret ersetzt worden sei.

Noch ein zweiter Punkt kommt gegenüber der Schlußfolgerung Rieders in Frage: Soviel ich sehe, ist noch keineswegs hinreichend geklärt, wie es sich mit der Wanderungsfähigkeit des Adrenalins durch tote Mem-

---

1) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 60, S. 408, 1909.

2) Ebenda Bd. 81, S. 319, 1917.

3) Journ. of Pharmacol. and Exper. Therap. Bd. 3, S. 319, 1912.

branen verhält. Schlayer[1]) hat die kurze Angabe gemacht, daß Adrenalin »sehr schlecht dialysiere«; er prüfte an Streifen überlebender Rinderarterien den Rückstand im Dialysator und fand noch nach 58 Stunden die Wirkung »so gut wie gar nicht vermindert«; Art des Dialysators und Konzentration der Lösung sind nicht vermerkt. Comessatti[2]) fand bei Anwendung von Schilfschlauchröhrchen »vollständige Dialyse« nach 20 bis 26 Stunden; er prüfte mit chemischen Reaktionen und der Froschbulbusreaktion; Comessatti stützt auf seine Befunde das Urteil, daß Adrenalin »ziemlich langsam diffundiert«, was vielleicht nicht hinreichend begründet ist.

Ich bin auf diesen Stand der Dinge erst bei der Zusammenstellung meiner Versuche aufmerksam geworden, die ich vor Erledigung aller Zweifel infolge des Kriegsausbruchs im Sommer 1914 unfertig abbrechen mußte.

Mich beschäftigte in erster Linie die Frage, ob die Undurchlässigkeit der Froschhaut für Adrenalin durch einen Einfluß auf jene kontraktilen Elemente bedingt wird, denen die eingangs genannten Forscher solch besondere Bedeutung bei der Resorptionsfunktion der Haut beimessen. Denn gerade bei diesem Stoff liegt die Vermutung nahe, daß die Erklärung für die Undurchlässigkeit der Froschhaut nicht in einfachen physikalischen Membranfunktionen nichtorganisierter homogener Gebilde (Höber[3]), Zangger[4])) zu suchen ist. Die Fragestellungen, die zunächst aufgeworfen werden konnten, waren die:

1. ob noch andere Substanzen gefunden werden können, denen die Froschhaut den gleichen Widerstand bietet,

2. ob eine allgemeine Adrenalinwirkung auf die Hautpermeabilität durch ein erschwertes Passieren auch anderer Stoffe dargetan werden kann,

3. ob die Froschhaut ihre eigentümliche Impermeabilität gegen Adrenalin als einfaches impolares Membrangebilde auch im isolierten Zustande und ohne Unterschied der Richtung aufweist.

Bei der Auswahl unter den zahllosen prüfbaren Substanzen war vor allem der Gesichtspunkt maßgebend, daß die zu prüfenden Substanzen nach ihrem Eindringen mit einem bequemen und hinreichend zuverlässigen Verfahren als durchgewandert festzustellen waren. Dazu dienten teilweise chemische Reaktionen, teilweise physiologische Sinnesprüfung, teilweise pharmakologische Wirkungen. Die letztgenannten fanden am häufigsten Anwendung. Es wurden gewählt:

---

1) D. med. W. 1907, S. 1899.

2) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 60, S. 241, 1909.

3) Physikal. Chemie d. Zelle u. d. Gewebe. Leipzig 1911.

4) Asher und Spiro, Ergebnisse der Physiologie Bd. 3, 1903.

1. Strychnin.
   Reaktion: tetanische Wirkung am Zentralnervensystem oder bitterer Geschmack.
2. Koffein.
   Reaktion: tetanische Wirkung am Zentralnervensystem und lokale Muskelwirkung.
3. Barium.
   Reaktion: Herzwirkung.
4. Ferrozyanwasserstoffion.
   Reaktion: Berlinerblau.
5. Urethan.
   Reaktion: Narkose.
6. Strophantin.
   Reaktion: Herzwirkung.
7. Pilokarpin.
   Reaktion: Herzvaguswirkung.
8. Muskarin.
   Reaktion: Herzvaguswirkung.
9. Kurare.
   Reaktion: Lähmung der Nervenenden.

Methodik der Versuche am ganzen Tiere.

Bei den Versuchen kam es darauf an, sowohl die äußeren Verhältnisse der einzelnen Versuchsreihen möglichst gleichmäßig zu gestalten als auch innerhalb der Reihen mit gleichen Bedingungen wie Reizobjekten zu arbeiten. Um dieses angestrebte Ziel zu erreichen, waren verschiedene Vorversuche notwendig.

Die Reagenzien konnten sicher und ohne Schwierigkeiten immer gleich gemacht werden. Dagegen mußte die wechselnde Reaktionsfähigkeit der Tiere, bedingt durch Geschlecht und Gewicht, sowie insbesondere durch die Temperatur berücksichtigt werden. Es wurde Bedacht darauf genommen, daß Gewicht und Geschlecht der Frösche, ferner ihre »Vorgeschichte« (nämlich ob sie während mehrerer Tage bei Zimmertemperatur gehalten waren oder ob sie aus dem Keller kamen), ferner die Zimmertemperatur während der Versuche möglichst gleichartig war, zum mindesten aber exakt fixiert wurde.

Jede andere Aufnahme von Reagens als durch die Haut (etwa durch Mund, Kloake, Wunden) mußte ausgeschaltet werden.

Dies konnte leicht folgendermaßen erreicht werden: Die Frösche wurden rücklings auf 5 cm breite, 25 cm lange und ungefähr $^1/_2$ cm dicke Brettchen aufgebunden. Je eine Ligatur wurde an den vorderen Extremi-

täten angebracht. Die hinteren Extremitäten wurden mit einer Schlinge kurz oberhalb des Kniegelenkes zusammengefaßt und auf das Brettchen gebunden. Die so fixierten Frösche wurden in gleich große zylindrische, ungefähr 15 cm hohe und 6 cm weite Gläser gestellt. Diese waren zuvor mit der jedesmaligen Versuchslösung beschickt worden. Das Gesamtvolum der jeweiligen Lösung wurde stets gleichmäßig (mit 40 bzw. 50 ccm) bemessen, so daß der Flüssigkeitsspiegel bei den gleich großen Tieren etwa bis zum Knie reichte.

Vorversuche: Eindringungsgeschwindigkeit von Strychnin durch die Froschhaut in vivo.

Strychnin passiert die Froschhaut leicht[1]), und eine Wirkung ist leicht und genau festzustellen. Als Zeichen einer wirklichen Strychninwirkung galt für die folgenden Versuche eine krampfartige Reflexstreckung der unteren Extremitäten.

Setzt man einen Frosch, der in der oben beschriebenen Weise auf ein Brettchen gebunden ist, in ein Glas und klopft mit einem Perkussionshammer an dieses, so wird das Tier fast stets schreckhaft zusammenzucken und Fluchtversuche machen. Dieses normale Zusammenschrecken, bei dem es naturgemäß auch zu einer plötzlichen Kontraktion der Extensorenmuskulatur kommt, ist leicht von der Reaktion bei Strychninvergiftung zu unterscheiden. Man kann deutlich selbst den im Anfangsstadium der Vergiftung nur leichten tetanischen Krampf erkennen, der unmittelbar auf die erste Kontraktion folgt, bzw. in den die Kontraktion übergeht und der durch jeden Versuch einer Fluchtbewegung erneut hervorgerufen wird.

Zunächst war notwendig, eine geeignete Konzentration zu finden, die nach einer gewissen Zeit eine registrierbare und möglichst regelmäßige Wirkung zeigte. Läßt man 50 ccm einer 0,07 %igen Stammlösung von salpetersaurem Strychnin in der oben beschriebenen Weise auf den Frosch einwirken, so stellt sich bereits nach $^1/_2$—$1^1/_2$ Minuten allgemeiner Tetanus ein. Von dieser Stammlösung I wurden Lösungen hergestellt, die 0,0175, 0,015, 0,012, 0,009 % und weitere Verdünnungen bis auf 0,0012 % Strychninum nitricum enthielten.

Diese verschiedenen Lösungen wurden Fröschen appliziert, deren Gewicht zwischen 14 und 45 g schwankte. Es wurden sowohl Weibchen wie Männchen benutzt. Die Frösche wurden kurz vor dem Versuch aus dem Keller geholt. Die Versuche selbst wurden im Zimmer angestellt bei einer Temperatur von 16° C. Sie führten zu dem aus Tabelle 1 erkennbaren Ergebnis.

---

1) Vgl. Rieder, a. a. O. S. 417; s. auch Wolkenstein, Zbl. f. d. Med. Wissenschaft Bd. 13, S. 417, 1875.

Tabelle 1.

Je 50 ccm; wechselnde Strychninkonzentrationen.

	Froschnummer										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Konzentration der Lösung in %	0,0175	0,015	0,012	0,009	0,0072	0,0054	0,0033	0,0026	0,002	0,0016	0,0012
Geschlecht des Frosches und Gewicht in g	♀ 35	♂ 20	♂ 14	♂ 20	♀ 45	♂ 35	♂ 40	♀ 40	♀ 40	♀ 40	♂ 40
Strychninwirkung nach Minuten	5	16	9	15	20	28	25	26	45	70	∞

Frosch 11, der 90 Minuten beobachtet wurde, reagierte während dieser Zeit nicht.

Aus der Tabelle 1 geht hervor, daß — wie zu erwarten — die Zeiten bis zum Eintritt der Reaktion mit der abnehmenden Konzentration der Lösung im großen und ganzen verlängert werden.

Am geeignetsten für die Versuche erschien eine Lösung von 0,002 % salpetersaurem Strychnin, auf die ein Frosch von 40 g nach 45 Minuten deutlich reagierte.

Die Beständigkeit dieser Reaktion wurde an einer Serie von fünf Fröschen geprüft. Die Frösche waren bei Kellertemperatur gehalten und wogen durchweg 40 g. Frosch 1—4 waren männlichen, Frosch 5 weiblichen Geschlechts. Erst kurz vor den Versuchen wurden die Frösche in einen Raum von 16° C gebracht, wo sie in derselben Weise wie im vorigen Versuch in je 50 ccm einer 0,002 % igen Strychninum nitricum-Lösung gesteckt wurden.

Tabelle 2.

Je 50 ccm mit 0,002 % Strychninsalz.

	Froschnummer				
	1	2	3	4	5
Geschlecht des Frosches und Gewicht in g	♂ 40	♂ 40	♂ 40	♂ 40	♀ 40
Strychninwirkung nach Minuten	30	15	63	80	70

Wie Tabelle 2 zeigt, besteht unter diesen Verhältnissen keine Konstanz der Reaktionszeit. Der Versuch wurde mit Fröschen wiederholt, die bei Zimmertemperatur gehalten waren. Die Tiere der Tabelle 2 wurden nach dem Versuch auf Tellern mit etwas Wasser, das stündlich erneuert wurde, aufbewahrt. Bis auf Frosch 4, der zugrunde ging, hatten sie sich nach 2 Tagen völlig erholt. Am

3. Tage wurde eine 0,002 % ige Strychninum nitricum-Lösung in derselben Weise nochmals auf diese vier überlebenden Frösche angewandt.

Tabelle 3.

Je 50 ccm mit 0,002 % Strychninsalz.

	Froschnummer			
	1	2	3	4
Geschlecht des Frosches und Gewicht in g	♂ 40	♂ 40	♂ 40	♀ 40
Strychninwirkung nach Minuten	95	90	135	40

Die zugehörige Tabelle 3 zeigt wiederum eine nicht unerhebliche Differenz der Zeiten bis zum Eintritt der Reaktion.

Wegen dieser Ungleichmäßigkeit mußten die Versuchsbedingungen geändert werden; da es darauf ankam, eine Veränderung in dem zeitlichen Eintritt der Strychninreaktion bei gleichzeitiger Adrenalinanwendung zu prüfen, mußte zuvor eine gewisse Gesetzmäßigkeit in der Dauer der Zeit bis zum Eintritt der Strychninwirkung festgelegt sein. Auch eine möglichst kurze Zeit schien erwünscht. Daher wurde zunächst das Gewicht der Frösche auf 20—25 g vermindert. Die anderen Größen blieben dieselben. Es wurde ein Versuch mit vier Fröschen angestellt, die längere Zeit bei Zimmertemperatur (im Mittel 11° C) gehalten waren (Tabelle 4). Auch hier zeigt sich noch eine unbrauchbare Unregelmäßigkeit.

Tabelle 4.

50 ccm mit 0,002 % Strychninsalz.

	Froschnummer			
	1	2	3	4
Gewicht des Frosches in g . .	20	21	22	23
Strychninwirkung nach Minuten	111	53	54	45

Eine Änderung der Außentemperatur, bei der die Frösche gehalten wurden, führte ebenfalls nicht zum Ziel: 20—25 g schwere Frösche wurden erst kurz vor dem Versuch aus dem Keller in den Versuchsraum mit einer Temperatur von 18° C gebracht. Von 15 Fröschen dieser Versuchsreihe (Tabelle 5) zeigten zehn zum Teil nach über zweistündiger Einwirkung der Lösung keine deutliche Reaktion. Bei den fünf anderen Tieren war die Zeit bis zum Eintritt der Wirkung 1 Stunde und länger. Die Reaktionsfähigkeit der Tiere

Tabelle 5.

Frösche, 20—25 g Gewicht, frisch aus dem Keller.
Je 50 ccm mit 0,002 % Strychninsalz.

	Froschnummer														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Strychninwirkung nach Minuten	∞	∞	∞	51	80	63	60	∞	∞	∞	∞	∞	98	∞	∞

war also infolge des wochenlangen Kelleraufenthaltes deutlich herabgesetzt, ohne merklich konstanter geworden zu sein.

Aus diesem Grunde wurden für die Folge nur noch Frösche benutzt, die mehrere Tage bei Zimmertemperatur gehalten waren. Zwecks Beschleunigung der Strychninreaktion wurde eine stärkere Lösung (Strychninum nitricum 0,01 %) angewandt. Das Gewicht der Frösche (zwischen 20 und 25 g) wurde beibehalten, ebenso die Menge der applizierten Lösung (50 ccm). Die Wirkungszeiten blieben auch jetzt noch schwankend, bei 15 Tieren wurden Zeiten zwischen 23 und 52 Minuten beobachtet (Tabelle 6).

Tabelle 6.

Frösche, 20—25 g Gewicht. Je 50 ccm mit 0,01 % Strychninsalz.

	Froschnummer														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Applikation der Strychninlösung um Uhr.	5^{00}	5^{01}	5^{05}	5^{06}	5^{08}	5^{10}	5^{11}	5^{13}	5^{15}	5^{19}	5^{21}	5^{23}	5^{26}	5^{30}	5^{31}
Strychninreaktion um Uhr	5^{34}	5^{34}	5^{48}	5^{55}	6^{10}	6^{10}	5^{47}	5^{49}	6^{00}	6^{15}	6^{15}	6^{05}	5^{49}	5^{05}	6^{08}
Strychninwirkung nach Minuten	34	33	43	49	62	60	36	36	45	56	54	42	23	25	37

Mittel: 42 Minuten.

Eine scharfe Gleichmäßigkeit im Eintritt der Strychninreaktion ließ sich also nicht erzielen. Immerhin boten diese Vorversuche eine hinreichende Handhabe für die Beurteilung der Durchgängigkeit der normalen Froschhaut für das Strychnin.

Einfluß des Adrenalins auf die Strychnindurchgängigkeit.

Es sollte nun untersucht werden, ob eine Adrenalinlösung, die nach den diesen Untersuchungen zugrunde liegenden Beobachtungen durch die intakte Froschhaut nicht dringt, auch vermag, dem Strychnin

den Eintritt zu verwehren oder seinen Durchgang zu erschweren, was sich am Ausbleiben oder verspäteten Eintritt der Froschreaktion zeigen mußte.

Aus der reinen Base Adrenalin[1]) wurde eine salzsaure Lösung hergestellt. Die Lösung wurde zu jedem Versuch aufs neue bereitet und sorgfältig neutralisiert.

Von einer 0,001 %igen Lösung salzsauren Adrenalins wurde je 1 ccm mit 50 ccm einer 0,01 %igen Lösung salpetersauren Strychnins gemischt. Es wirkte also zu gleicher Zeit eine Flüssigkeitsmenge auf das Versuchstier ein, die neben 0,01 % Strychninsalz auch 0,00002 % Adrenalin enthielt.

Von 15 Fröschen im Gewicht von 20—25 g, die während längerer Zeit bei Zimmertemperatur gehalten waren, wurden wahllos fünf Tiere zum Kontrollversuch, die anderen zehn zum Hauptversuch genommen. Die Kontrollfrösche 1—5 (Tabelle 7) erhielten in der gewohnten Weise je 50 ccm der 0,01 %igen Strychninlösung. Den Versuchsfröschen (Tabelle 8) wurden je 51 ccm des Strychnin-Adrenalingemisches appliziert.

Tabelle 7.

Frösche, 20—25 g Gewicht. Je 50 ccm mit 0,01 % Strychninsalz.

	Froschnummer				
	1	2	3	4	5
Applikation der Strychninlösung um Uhr	5^{07}	5^{10}	5^{11}	5^{13}	5^{14}
Strychninreaktion um Uhr	5^{55}	6^{00}	5^{45}	5^{56}	5^{55}
Strychninwirkung nach Minuten.	48	50	34	43	41

Mittel: 43 Minuten.

Tabelle 8.

Frösche, 20—25 g Gewicht. Je 51 ccm mit 0,01 % Strychninsalz und 0,00002 % Adrenalin.

	Froschnummer									
	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Applikation des Lösungsgemisches um Uhr	5^{25}	5^{29}	5^{36}	5^{39}	5^{42}	5^{44}	5^{50}	5^{52}	5^{55}	6^{00}
Strychninreaktion um Uhr	6^{26}	6^{28}	6^{35}	6^{23}	6^{30}	6^{30}	6^{55}	6^{40}	6^{45}	6^{55}
Strychninwirkung nach Minuten .	61	59	59	44	48	46	65	48	50	55

Mittel: 54 Minuten.

1) Suprarenin, das in dankenswerter Weise von den Höchster Farbwerken überlassen worden war. Alle Dosis- und Konzentrationsangaben beziehen sich auf die freie Base!

Bei einer Gegenüberstellung der Tabellen 7 und 8 muß man zu dem Resultat kommen, daß die Zeiten des Reaktionseintritts in Tabelle 8 verlängert sind gegenüber Tabelle 7. Das Verhältnis der Mittelwerte beider Zahlenreihen ist 43 : 54 Minuten. Adrenalin wirkt also verzögernd auf den Durchtritt des Strychnins.

Dieser Einfluß des Adrenalins ließ sich noch deutlicher gestalten, wenn die intakte Froschhaut längere Zeit vor der Strychningabe einer Adrenalinlösung ausgesetzt und außerdem deren Konzentration erhöht wurde. Hierbei erschien es wesentlich, zu vermeiden, daß die Strychninlösung mit Froschhautteilen in Berührung kam, die von der Adrenalinlösung noch nicht bespült waren. Deshalb wurden 45 ccm einer 0,1 %igen Lösung salzsauren Adrenalins in das Glas gebracht, um während 16—22 Minuten auf die Froschhaut einzuwirken. Nach Ablauf dieser Zeit wurden 5 ccm einer 0,1 %igen Strychninlösung zugesetzt, verrührt und 10 ccm des gesamten Flüssigkeitsgemisches wieder entfernt, so daß nur noch 40 ccm zurückblieben. Das Versuchstier wurde während dieses Prozesses für wenige Augenblicke aus dem Glas genommen.

Aus einer Reihe von zehn Fröschen, die 20—25 g schwer und längere Zeit bei Zimmertemperatur gehalten waren, wurden fünf zur Kontrolle 50 ccm einer 0,01 %igen Lösung von salpetersaurem Strychnin ausgesetzt (Tabelle 9), die anderen im Hauptversuch benutzt (Tabelle 10). Während des Versuchs wurde eine Außentemperatur von 21° C registriert.

Das Verhältnis des Mittels der Zahlen von Tabelle 9 und 10 ist 55 : 80.

Stellt man aus Tabelle 10 die Zahlen der ersten wagerechten Reihe und die der letzten nebeneinander, so scheint sich im großen und ganzen zu ergeben, daß mit der Dauer der »vorbereitenden« Adrenalineinwirkung auch die Zeit bis zum Eintritt der Strychninreaktion zunimmt. War diese Schlußfolgerung richtig, so mußte

Tabelle 9.

Frösche, 20—25 g Gewicht. Je 50 ccm mit 0,01 % Strychninsalz.

	Froschnummer				
	1	2	3	4	5
Applikation der Strychninlösung um Uhr	5^{35}	5^{37}	5^{40}	5^{41}	5^{43}
Strychninreaktion um Uhr	6^{10}	6^{20}	6^{40}	6^{45}	6^{58}
Strychninwirkung nach Minuten.	35	43	60	64	75

Mittel: 55 Minuten.

Tabelle 10.

Frösche, 20—25 g Gewicht. Je 45 ccm mit 0,01 % Adrenalin, danach 40 ccm mit etwa 0,01 % Adrenalin und 0,01 % Strychninsalz.

	Froschnummer				
	6	7	8	9	10
Dauer der vorbereitenden Adrenalineinwirkung in Minuten	14	15	17	18	20
Applikation des Lösungsgemisches um Uhr	6^{38}	6^{40}	6^{42}	6^{43}	6^{45}
Strychninreaktion um Uhr	7^{24}	7^{25}	8^{28}	8^{14}	8^{37}
Strychninwirkung nach Minuten.	46	45	106	91	112

Mittel: 80 Minuten.

theoretisch durch eine langdauernde »vorbereitende« Adrenalinbehandlung eine Strychninreaktion sich ausschalten lassen. Daher wurde der vorhergehende Versuch wiederholt und modifiziert, indem die Dauer der »vorbereitenden« Adrenalinwirkung verlängert wurde. Die Frösche des Hauptversuchs blieben der Adrenalinlösung durchweg 35 Minuten ausgesetzt. Die übrigen Bedingungen waren dieselben. Das Gewicht der Frösche schwankte wieder zwischen 20 und 25 g; sie waren längere Zeit bei Zimmertemperatur gehalten worden. Fünf Frösche dienten zur Kontrolle, vier zum Hauptversuch (Tabelle 11 und 12).

Sämtliche Frösche der Tabelle 12 zeigten während der Beobachtungszeit, d. h. also nach $1^1/_2$—2 Stunden, keine Strychninreaktion. Wollte man selbst annehmen, daß bei noch längerer Ausdehnung dieses Versuchs doch eine Strychninreaktion eingetreten wäre, so würden diese Zeiten gegen die aus dem Kontrollversuch gewonnenen ganz erheblich verlängert erscheinen.

Tabelle 11.

Frösche, 20—25 g Gewicht. Je 50 ccm mit 0,01 % Strychninsalz.

	Froschnummer				
	1	2	3	4	5
Applikation der Strychninlösung um Uhr	5^{30}	5^{30}	5^{30}	5^{30}	5^{30}
Strychninreaktion um Uhr	6^{27}	6^{13}	6^{50}	6^{45}	7^{00}
Strychninwirkung nach Minuten.	57	43	80	75	90

Mittel: 69 Minuten.

Tabelle 12.

Frösche, 20—25 g Gewicht. Je 45 ccm mit 0,01 % Adrenalin, danach 40 ccm mit etwa 0,01 % Adrenalin und 0,01 % Strychninsalz.

	Froschnummer			
	6	7	8	9
Dauer der vorbereitenden Adrenalineinwirkung in Minuten	35	35	35	35
Applikation des Lösungsgemisches um Uhr	7^{40}	7^{55}	8^{00}	8^{05}
Strychninreaktion bis 9^{40} Uhr	ø	ø	ø	ø

Keine Reaktion nach 95—120 Minuten Beobachtung.

Das Ergebnis dieser Strychninversuche ist also:

Der Eintritt von Vergiftungserscheinungen bei perkutaner Strychninanwendung kann ganz erheblich verzögert, vielleicht sogar aufgehoben werden, wenn man auf die intakte Froschhaut genügend lange vorher (und gleichzeitig) eine Adrenalinlösung einwirken läßt.

Nach diesem Resultat durfte erwartet werden, daß derselbe Erfolg bei allen möglichen Stoffen in Kombination mit Adrenalin auftreten würde, d. h. bei perkutaner Anwendung am lebenden Frosch eine Verzögerung bis Aufhebung der durch die jeweilige Substanz zu erwartenden Wirkung.

Einfluß des Adrenalins auf die Coffeindurchgängigkeit.

Vom Coffein konnte eine gute Permeationsfähigkeit angenommen werden, die in den folgenden Versuchen auch bestätigt wurde.

Die Wirkung des Coffeins, die am Zentralnervensystem der Frösche ähnlich der des Strychnins ist, konnte leicht präzisiert werden: Spontane, gleichmäßig anhaltende Spreizung der Schwimmhäute war ein sicheres Erkennungszeichen. Eine allgemeine Hypertonie der gesamten Beinmuskulatur konnte dabei gleichermaßen festgestellt werden.

Die Frösche wurden entsprechend der früheren Methodik in Gläser gebracht, in denen 45 ccm einer Lösung von Coffeinum natrio-benzoicum enthalten waren.

Bei einer Konzentration von 0,5 % trat eine Wirkung erst nach 1 Stunde ein. Deshalb wurde zu einer 1,75 %igen Lösung übergegangen. Diese entsprach ungefähr einer solchen von 1 % Coffeinum purum. Sie wurde bei 19° C Zimmertemperatur an fünf gleich schweren Fröschen, die längere Zeit bei Zimmertemperatur gehalten waren, erprobt (Tabelle 13). Die Coffeinwirkung tritt unter diesen Bedingungen ziemlich gleichmäßig ein.

Tabelle 13.

Frösche, 20 – 25 g Gewicht. Je 45 ccm mit 1,75 % Coffeinum natrio-benzoicum.

	Froschnummer				
	1	2	3	4	5
Applikation der Coffeinlösung um Uhr	5^{28}	5^{28}	5^{28}	5^{28}	5^{28}
Coffeinreaktion um Uhr	6^{10}	6^{13}	6^{09}	6^{00}	6^{15}
Coffeinwirkung nach Minuten.	42	45	41	32	47

Mittel: 41 Minuten.

Auf fünf andere Frösche, die mit denjenigen der Tabelle 13 zusammen gehalten waren, wirkten unter den gleichen äußeren Bedingungen 45 ccm einer 0,016 %igen Adrenalinlösung 30 Minuten ein. Nach dieser Zeit wurde die Lösung weggegossen und statt dessen 40 ccm eines Lösungsgemisches zugegeben, das 0,016 % salzsaures Adrenalin und 1,75 % Coffeinum natrio-benzoicum enthielt (Tabelle 14).

Tabelle 14.

Frösche, 20 — 25 g Gewicht. 30 Minuten lang 45 ccm mit 0,016 % Adrenalin; danach 40 ccm mit etwa 0,016 % Adrenalin und 1,75 % Coffeinsalz.

	Froschnummer				
	6	7	8	9	10
Applikation des Lösungsgemisches um Uhr	6^{35}	6^{45}	6^{50}	6^{55}	7^{00}
Coffeinreaktion um Uhr	7^{10}	7^{18}	7^{35}	7^{23}	7^{30}
Coffeinwirkung nach Minuten	35	33	45	28	30

Mittel: 34 Minuten.

Ein Vergleich der Endzahlen der Tabelle 14 mit denen der Tabelle 13 ergibt keine Verzögerung im Eintritt der Coffeinwirkung zugunsten eines Adrenalineinflusses. Im Gegenteil scheint eine Beschleunigung der Coffeinwirkung eingetreten zu sein.

Ein zweiter Versuch, der in sonst gleicher Weise mit einer Lösung von Coffeinum purum angestellt wurde, brachte kein anderes Ergebnis nach der Richtung eines langsameren Eintritts der Coffeinreaktion nach vorbereitender Adrenalineinwirkung (Tabelle 15 und 16).

Die 2 %ige Lösung von Coffeinum purum wurde heiß hergestellt und dann stehen gelassen, bis sie sich auf Zimmertemperatur abgekühlt hatte.

Tabelle 15.

Frösche, 20—25 g Gewicht. Je 45 ccm mit 2 % Coffeinum purum.

	Froschnummer				
	1	2	3	4	5
Applikation der Coffeinlösung um Uhr	6^{15}	6^{17}	6^{18}	6^{20}	6^{22}
Coffeinreaktion um Uhr	6^{30}	6^{30}	6^{30}	6^{30}	6^{30}
Coffeinwirkung nach Minuten	15	13	12	10	8

Minimum: 8, Mittel: 12, Maximum: 15 Minuten.

Tabelle 16.

Frösche, 20—25 g Gewicht. Je 45 ccm mit 0,02 % Adrenalin; danach je 40 ccm mit etwa 0,02 % Adrenalin und 2 % Coffein.

	Froschnummer			
	6	7	8	9
Dauer der vorbereitenden Adrenalineinwirkung in Minuten	30	31	30	30
Applikation des Lösungsgemisches um Uhr . . .	7^{00}	7^{12}	7^{21}	7^{30}
Coffeinreaktion um Uhr	7^{17}	7^{20}	7^{30}	7^{50}
Coffeinwirkung nach Minuten	17	8	11	20

Minimum: 8, Mittel: 14, Maximum: 20 Minuten.

Aus diesen Coffeinversuchen geht also hervor, daß diese Base im Gegensatz zu dem Alkaloid Strychnin durch die vorher und gleichzeitig mit Adrenalin behandelte Froschhaut **nicht** langsamer dringt als durch die normale.

Einfluß des Adrenalins auf die Durchgängigkeit von Bariumionen.

Die Alkaloide, wie Strychnin, auch Coffein, durchdringen erfahrungsgemäß membranartige Scheidewände leicht. Bei der Wahl weiterer Substanzen zur Prüfung der uns vorgelegten Fragen fiel die Wahl auf einen Stoff, über dessen Durchwanderungsmechanismus wesentlich andere Erwartungen gehegt werden konnten: Das Bariumion weist als zweiwertiges anorganisches Kation wenigstens an einfachen unbelebten Membranen eine erheblich geringere Durchdringungsfähigkeit auf als organische Basen. Zum Nachweis des Bariums war seine Wirkung am Froschherzen gut geeignet.

Unter Bariumwirkung arbeitet das bloßgelegte Herz langsamer; nach einer anfangs intensiveren Systole setzt bald Peristaltik ein, und schließlich kommt es zum systolischen Stillstand der Kammer.

Die Verlangsamung der Herzaktion zeigte bei der perkutanen Anwendung des Bariums an Fröschen zu große Schwankungen, als daß der Grad der Verlangsamung einen geeigneten Maßstab eingetretener Bariumwirkung hätte abgeben können. Derartige geringfügige Veränderungen der Tätigkeit des Herzens können auch zwanglos als Folge minimaler unvermeidlicher Schädigungen bei der Freilegung und Vorlagerung des Herzens angesehen werden. Ein totaler Stillstand konnte bei perkutaner Anwendung des Giftes nicht beobachtet werden. Die einwandfreie Konstatierung einer sicheren Vertiefung der Systole wird durch subjektive Momente erschwert. Dahingegen ist die Herzperistaltik leicht zu erkennen. Sie trat, was für uns von ganz wesentlicher Bedeutung war, mit ziemlicher Regelmäßigkeit ein.

Als Froschgewicht wurde 38—40 g gewählt. Die Frösche waren längere Zeit bei Zimmertemperatur gehalten. Sie wurden in der oben beschriebenen Weise rücklings auf kleine Brettchen gebunden und dann in die Versuchslösungen gestellt. Das Herz wurde freigelegt und vorgelagert, nachdem zuvor in einem Umkreis von etwa 1/2 cm sorgfältig die Brusthaut entfernt war, um deren ähnliche Wirkung in üblicher Weise zu verhüten.

Als eine für den Zweck geeignete Konzentration wurde nach einigen Vorversuchen 5%iges $BaCl_2$ gefunden. 45 ccm dieser Lösung an die Haut gebracht, verursachten nach anfänglicher, nicht immer sehr deutlicher Veränderung der Systole in brauchbaren Zeiten eine Herzperistaltik (Tabelle 17).

Tabelle 17.

Frösche, 35—40 g Gewicht. Je 45 ccm mit 5% Bariumchlorid.

	Froschnummer					
	1	2	3	4	5	6
Applikation der Bariumchloridlösung um Uhr	6 00	6 00	6 00	9 35	9 35	9 35
Herzperistaltik um Uhr	6 30	6 35	6 40	10 10	10 05	10 05
Bariumchloridwirkung nach Minuten	30	35	40	35	30	30

Mittel: 33 Minuten.

Die Frösche des Hauptversuches (Tabelle 18) wurden 30 Minuten lang 45 ccm einer 0,017%igen Lösung von salzsaurem Adrenalin ausgesetzt, ehe sie in die Gläser kamen, die 40 ccm eines Lösungsgemisches von 5% Bariumchlorid und etwa 0,017% Adrenalin enthielten.

Irgendein Einfluß des Adrenalins auf die Froschhaut bezüglich der Durchgängigkeit des Bariums konnte aus diesem Versuch nicht erkannt werden.

Tabelle 18.

Frösche, 35—40 g Gewicht. 30 Minuten je 45 ccm mit 0,017 % Adrenalin; danach je 40 ccm mit etwa 0,017 % Adrenalin und 5 % Bariumsalz.

	Froschnummer 7	8	9
Applikation des Lösungsgemisches um Uhr	11^{05}	11^{06}	11^{08}
Herzperistaltik um Uhr.	11^{45}	11^{35}	11^{40}
Bariumchloridwirkung nach Minuten. . . .	40	29	32

Mittel: 34 Minuten.

Einfluß des Adrenalins auf die Durchgängigkeit von Ferrozyanionen.

Ferrozyanion ist ein Beispiel für mehrwertige, relativ schwer durch Membranen wandernde Anionen. Sein Nachweis ist ebenso sicher wie einfach. Da Ferrozyansalz eine merkliche Giftwirkung nicht besitzt, ließ sich leicht eine mit der Froschkörperflüssigkeit isotonische Lösung herstellen, die bei der Deutung des Versuches osmotische Kräfte von vornherein auszuschließen erlaubte.

Der Frosch scheidet die Hauptmengen zugeführten Ferrozyanions in den Magen und durch die Drüsen der Zunge aus. Der qualitative Nachweis an diesen Ausscheidungsstellen in der von uns gewählten einfachen Art stieß aber auf verschiedene Schwierigkeiten:

Nach perkutaner Einwirkung von Ferrozyankalium wurde die Froschhaut unter dem Wasserstrahl sorgfältig abgespült, der Frosch dekapitiert, der Magen unter Schonung des Inhalts aus der Bauchhöhle geholt und in eine wässerige Eisenchloridlösung gebracht. Dann färbte sich bisweilen der Mageninhalt oder die Magenwand blau. Bei 13 Fröschen (Tabelle 19)

Tabelle 19.

Frösche, gleichschwer. Je 45 ccm mit 3,5 % Ferrozyankalium.

	Froschnummer 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Applikation der Ferrozyankaliumlösung um Uhr	10^{20}	10^{22}	10^{25}	10^{35}	10^{45}	4^{00}	4^{00}	4^{00}	4^{00}	4^{00}	6^{15}	6^{20}	6^{23}
Prüfung der Färbbarkeit des Mageninhalts bzw. der Wand mit Eisenchlorid um Uhr. .	10^{40}	11^{00}	11^{25}	11^{30}	11^{55}	5^{25}	5^{30}	5^{45}	5^{50}	5^{55}	7^{05}	7^{15}	7^{30}
Ausfall der Berlinerblaureaktion	ø	ø	+	ø	+	+	ø	+	ø	+	+	ø	ø
Prüfung nach Minuten	20	38	60	55	70	85	90	105	110	115	50	55	67

konnte dieser Befund sechsmal erhoben werden, und zwar frühestens nach 50 Minuten, während die Prüfung andererseits auch nach 110 Minuten noch einen negativen Ausfall zeigte. Wegen dieser Zeitunterschiede wurde diese Art des Nachweises für unsere Versuche verworfen. Die Methode hatte überdies den großen Nachteil, daß das Versuchstier aus der Versuchsreihe ausscheiden mußte, wenn zu früh geprüft worden war, was bei den ungleichmäßigen Zeiten, nach denen sich ein positiver Magenbefund erheben ließ, leicht vorkommen konnte. Eine Variation in der Intensität der Färbung, aus der man einen Schluß auf die Menge der ausgeschiedenen und aufgenommenen Substanz hätte ziehen können, wurde übrigens nicht beobachtet.

Der Nachweis des Ferrozyanions an der Froschzunge bot den Vorteil, daß er sich bei jedem Versuchstier beliebig oft anstellen ließ. Dazu wurde ein mit Eisenchlorid getränktes Stückchen Fließpapier an die Zunge des Frosches gebracht, das sich bei positivem Ausfall an der Berührungsstelle durch Ferriferrozyansalz blau färbte. Leider zeigte sich auch diese Reaktion an der Zunge als sehr unzuverlässig und für unsere Zwecke ungeeignet. Sie gelang unter fünf Fröschen nach 2stündigem Versuche nur in drei Fällen (Tabelle 20). Die Frösche waren für diese Versuche gleichschwer ausgesucht worden. Sie waren genau wie in früheren Versuchen mehrere Tage bei Zimmertemperatur von im Mittel 18° C gehalten. In derselben Weise aufgebunden, wurden sie in 45 ccm einer 3,5 %igen Lösung von Ferrozyankalium, die als isotonisch mit dem Froschblut berechnet war, eingesetzt. — Die Magenfärbung dagegen war bei allen fünf Fröschen dieses Versuchs nach 2 Stunden erzielbar.

Tabelle 20.

Frösche, gleichschwer. Je 45 ccm mit 3,5 % Ferrozyankalium.

	Froschnummer				
	1	2	3	4	5
Applikation der Ferrozyankaliumlösung um Uhr	3^{30}	3^{30}	3^{31}	3^{32}	3^{34}
Blaufärbung der Zunge mit Eisenchlorid nachweisbar um Uhr	4^{15}	4^{55}	3^{57}	ø	ø
Reaktion nach Minuten	45	85	26		
Reaktion an der Zunge nach 2 Stunden	+	+	+	—	—

Beide Arten des Nachweises am Orte der Ausscheidung konnten also wegen der Unsicherheit der Reaktionszeiten nicht angewandt werden. Es ist anzunehmen, daß von der isotonischen Ferrozyankaliumlösung bei den unter gleichen äußeren Bedingungen gehaltenen Fröschen annähernd gleiche Mengen nach ziemlich gleichmäßigen Zeiten durch die Haut permeieren. Demgegenüber zeigen die erheblichen Unterschiede im Eintreten der nachweisenden Reaktion an Zunge und Magen, daß die Ausscheidung des Salzes größeren Schwankungen unterliegt.

Eine zweite Möglichkeit des Nachweises bot sich am Orte der Aufnahme der Lösung. Das durch die Froschhaut gehende Ferrozyankalium mußte sich im Unterhautlymphsack wiederfinden lassen: Nach entsprechender Einwirkung der Lösung auf die intakte Haut wurde der Frosch sorgfältig unter dem Wasserstrahl abgespült; durch einen kleinen, 1 mm großen Hautschnitt in der Leistenbeuge wurde eine Kapillarkanüle bis in den Unterschenkellymphsack eingeführt und durch diese Kanüle einige Tropfen einer wässerigen Eisenchloridlösung eingelassen. Auf diese Weise gelang der Nachweis des eingewanderten Ferrozyansalzes nach entsprechenden Zeiten in sämtlichen Fällen (Tabelle 21). Das gebildete Berlinerblau war durch die Haut hindurch zu erkennen.

Tabelle 21.

Frösche, gleichschwer. Je 45 ccm mit 3,5 % Ferrozyankalium.

	Froschnummer									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Applikation der Ferrozyankaliumlösung um Uhr	10^{10}	10^{15}	10^{18}	10^{20}	10^{25}	11^{35}	11^{45}	12^{20}	4^{00}	4^{05}
Färbung im Unterhautlymphsack	+	+	+	+	+	+	—	±	+	+
Um Uhr	11^{10}	11^{15}	11^{20}	11^{20}	11^{25}	12^{05}	12^{10}	12^{50}	4^{45}	4^{50}
Reaktion nach Minuten	60	60	62	60	60	40	*25*	*30*	45	45

Wie aus der Tabelle 21 hervorgeht, war ein positiver Ausfall der Färbung vorhanden, wenn diese nicht vor Ablauf einer 30 Minuten langen perkutanen Einwirkung vorgenommen wurde. In den beiden Fällen, bei denen ein Nachweis des Ferrozyankaliums vor Ablauf dieser notwendigen Wirkungsdauer mit negativem und fraglichem Ergebnis versucht wurde (Frosch 7 und 8 der Tabelle 21), gelang die Färbung im anderen Beinlymphsack nach weiterem, wenige Minuten länger währendem Ferrozyankaliumbad.

Zur Prüfung der Adrenalinwirkung wurden den im Kontrollversuch benutzten möglichst gleiche Frösche genommen (Tabelle 22). Die Versuchsanordnung war mit entsprechenden Änderungen die beschriebene: Die Frösche wurden erst 30 Minuten in 45 ccm einer 0,02 %igen Adrenalinlösung bis zum Knie gesteckt und kamen dann in 40 ccm einer isotonischen Ferrozyankaliumlösung, die zugleich etwa 0,02 % Adrenalin enthielt.

Nach länger als 30 Minuten dauernder Einwirkung war die Reaktion immer positiv. Bei Frosch 4 (Tabelle 22) war sie nach

Tabelle 22.

Frösche, gleichschwer. Je 30 Minuten lang 45 ccm mit 0,02 % Adrenalin; danach 40 ccm mit etwa 0,02 % Adrenalin und 3,5 % Ferrozyankalium.

	Froschnummer				
	1	2	3	4	5
Applikation des Lösungsgemisches um Uhr	6^{10}	6^{20}	6^{30}	6^{40}	6^{45}
Subkutane Färbung	+	+	+	—	+
Um Uhr	6^{55}	7^{00}	7^{05}	*7^{07}*	7^{15}
Färbung				±	
Um Uhr				*7^{10}*	
Reaktion nach Minuten	45	40	35	*30*	30

27 Minuten negativ, nach 30 Minuten im anderen Beinlymphsack zweifelhaft.

Eine Beeinflussung der Permeation des Ferrozyanions durch Adrenalin besteht hiernach nicht.

Von anderen Stoffen sollten noch in bezug auf ihre Durchgängigkeit durch die lebende Froschhaut geprüft werden:

1. Urethan,
2. Strophantin,
3. Pilokarpin,
4. Muskarin,
5. Kurare.

Jedoch mußten die ersten drei der genannten Stoffe bereits nach kurzer Prüfung fallen gelassen werden.

Urethan.

Die exakte zeitliche Bestimmung der Urethanwirkung durch Nachweis der Reflexaufhebung bot große Schwierigkeiten. Diese lagen, abgesehen von den Schwankungen, die durch eine subjektive Beurteilung bedingt sind, vor allen Dingen darin, daß der Frosch schon von Natur aus ohne sichtbaren Grund manchmal auf gleiche äußere Reize quantitativ ganz verschieden reagiert.

Strophantin.

An der Schwierigkeit einwandfreier Beobachtung mußten auch geplante Versuche mit Strophantin scheitern. Nach 45 Minuten konnte bei perkutaner Anwendung einer 0,1 %igen Strophantinlösung wohl eine verstärkte Systole registriert werden. Die Herztätigkeit zeigte aber nach weiteren 25 Minuten keine Abnormitäten mehr. Ein Herzstillstand, der als einwandfreier Nachweis willkommen gewesen wäre, wurde selbst nach mehr als 4stündigem Versuch nicht festgestellt.

Pilokarpin.

Aus dem gleichen Grunde wurden Versuche mit Pilokarpin abgebrochen.

Nach 5 Minuten langer Einwirkung einer 0,5 %igen Lösung trat eine Pulsverlangsamung um 10, im Maximum 20 Schläge in der Minute ein, die dann allerdings nicht wieder bis zur Norm zurückging; aber zu einem Herzstillstand kam es auch hierbei nicht.

Perkutane Wirkung des Muskarins und Einfluß des Adrenalins auf dieselbe.

Wesentlich deutlicher waren die Wirkungen des Muskarins auf das Herz bei perkutaner Anwendung. Es wurde synthetisches salzsaures Muskarin benutzt. Subkutane Injektion von 0,002 g dieses Salzes rief bei unseren Fröschen bereits nach $^3/_4$ Minuten, 0,0001 g nach 2 Minuten, 0,00002 g nach 4 Minuten einen Herzstillstand hervor.

Bei dem Versuch, 45 ccm einer 0,04 %igen Lösung salzsauren Muskarins perkutan wirken zu lassen, zeigte sich selbst nach 4 Stunden kein Herzstillstand; die Pulsverlangsamung wurde zunächst nicht beachtet. Ein sofortiger Herzstillstand wurde nach 2 Stunden bei einem der Versuchstiere bewirkt durch Aufgießen eines Tropfens seines Muskarinbades auf das freigelegte Herz. Von den übrigen Tieren erhielt jedes nach 4stündiger ununterbrochener perkutaner Muskarineinwirkung 0,00002 g, d. h. $^1/_{20}$ ccm seines Bades, subkutan mit dem Erfolg, daß nach 20 Minuten eine sehr deutlich veränderte Systole eintrat. Die Pulsfrequenz sank von 60 auf 18 Schläge in der Minute, aber ohne daß es bis nach 30 Minuten zu einem Herzstillstand gekommen wäre, wie er auf subkutane Einspritzung von 0,00002 g in frischer Lösung beobachtet worden war.

Auch mit einer 50mal konzentrierteren Lösung, die also 2 % Muscarinum hydrochloricum enthielt, gelang es in einem gleichartigen 3stündigen Versuch nicht, einen dauernden Herzstillstand zu erreichen. Nach 4 Minuten langer perkutaner Anwendung eines Volumens von 40 ccm Lösung kam es zu einem partiellen Herzstillstand, der aber bald einer erneuten Herztätigkeit, freilich unter stundenlang anhaltender Pulsverlangsamung, Platz machte (s. nachstehendes Protokoll).

Frosch, 35 g Gewicht, Puls: 51 Schläge in der Minute, erhält:

12^{05} Uhr:	2 %ige Muskarinlösung perkutan	12^{45} Uhr:	11 Pulse in der Minute
12^{09} »	partieller Stillstand	12^{55} »	13 » » » »
12^{14} »	7 Pulse in der Minute	1^{13} »	13 » » » »
12^{30} »	10 » » » »	3^{10} »	5 » » » »

Dieselbe Lösung wurde dann einem zweiten Frosch in derselben Weise appliziert. Hier trat lediglich eine qualitative Änderung der Herzaktion ein. Die Pulszahl blieb dauernd auf der normalen Höhe von 45 Schlägen in der Minute, die Systole zeigte sich jedoch weniger intensiv und blieb für die Dauer des Muskarinbades unverändert in diesem Zustande. Sie kräftigte sich erst wieder, als nach 43 Minuten Versuchsdauer die Lösung weggegossen und der Frosch in ein Wasserbad gesetzt worden war (s. nachstehendes Protokoll).

Frosch, 35 g Gewicht, Puls: 45 Schläge in der Minute, erhält:

4^{42} Uhr:	perkutan benutzte, ursprünglich 2 % ige Muskarinlösung	5^{03} Uhr:	unverändert
		5^{08} »	»
4^{48} »	45 Pulse, weniger intensive Systole	5^{19} »	»
		5^{25} »	Wasserbad
4^{55} »	unverändert	6^{30} »	45 kräftige normale Pulse

Von dieser zweimal benutzten Lösung wurde $^1/_{10}$ ccm (entsprechend 0,002 g salzsaurem Muskarin) einem dritten Frosch unter die Haut gespritzt mit folgendem Ergebnis: Die Pulszahl ging nach 1 Minute von 52 auf 6 herunter. Nach 10 Minuten war totaler Herzstillstand eingetreten.

Die merkwürdige Tatsache, daß selbst äußerst hoch konzentrierte Lösungen von Muskarin nicht in der Lage sind, bei Anwendung durch die lebende Froschhaut einen dauernden Herzstillstand hervorzurufen, findet zwanglos ihre Erklärung in der wahrscheinlichen Annahme, daß die Durchwanderungsgeschwindigkeit des Giftes durch die Haut nicht übermäßig viel größer ist als seine Einwanderungsgeschwindigkeit in das Herz; infolgedessen wird in der Blut- und Gewebsflüssigkeit niemals eine besonders hohe Konzentration an Gift entstehen können. Von der Differenz dieser Konzentration und der in dem giftempfindlichen Herzapparat bestehenden Konzentration, dem sogenannten »Potentialgefälle«, hängt aber der Grad der Muskarinwirkung ausschließlich ab, wie W. Straub[1]) nachgewiesen hat. Die wesentlich verschiedene Wirkung der konzentrierten Muskarinlösung in dem ersten und zweiten Froschversuch, ebenso die Zeitunterschiede bis zum Eintritt des Herzstillstandes bei subkutaner Injektion von frischer und von bereits benutzter Muskarinlösung rechtfertigen den Schluß, daß während des Aufenthalts von Fröschen in den Lösungen sehr erhebliche Muskarinmengen daraus verschwinden. Eine Überschlagsrechnung ergibt eine Abnahme auf etwa den 50. Teil der

1) Pflügers Archiv Bd. 119, S. 127, 1907.

ursprünglichen Konzentration. Es bestätigt sich, daß Muskarin vom Tierkörper aufgenommen und gespeichert wird, dabei ist wohl in Analogie zur Aplysia auch beim Frosch das Herz beteiligt (vgl. Straub[1]); ob ausschließlich, darf bezweifelt werden, da Mengen von annähernd 0,8 g des Muskarinsalzes von zwei Froschkörpern aufgenommen worden sind.

Im folgenden Versuch sollte geprüft werden, ob ein vorheriges Bad in einer 0,01%igen Adrenalinlösung den Eintritt der Muskarinwirkung bei perkutaner Anwendung verzögert oder nicht zustande kommen läßt oder in sonst irgendeiner Weise beeinflußt. Die Versuchsanordnung entsprach der früher geübten und oben beschriebenen. Die Versuchstiere waren zwischen 30 und 35 g schwer und mehrere Tage bei Zimmertemperatur von im Mittel 18° C gehalten worden. Die Tiere wurden rücklings aufgebunden, das Herz in gewohnter Weise freigelegt und vorgewälzt. Die Kontrolltiere wurden bis zum Kniegelenk in 45 ccm einer 0,4%igen Lösung von salzsaurem Muskarin gestellt. Die Frösche des Hauptversuchs kamen in 45 ccm einer 0,01%igen Adrenalinlösung und nach 30 Minuten in 40 ccm eines Lösungsgemisches von etwa 0,01% Adrenalin + 0,4% Muskarinchlorid.

Bei dem Versuch wurde Wert darauf gelegt, die Verminderung der Pulsfrequenz und auch die Änderungen in der Art des Ablaufs der Herzaktion zu beobachten (Tabelle 23 und 24).

Aus Tabelle 23 geht hervor, daß auch unter möglichst gleichen äußeren Verhältnissen mit einer Regelmäßigkeit der Zeiten bis zum Eintritt deutlicher Muskarinwirkung nicht gerechnet werden kann, wenn man das Gift durch die gesunde Froschhaut wirken läßt. Bei sämtlichen Tieren trat eine Abnahme der Pulsfrequenz auf, jedoch war das Absinken der Pulszahlen bei den einzelnen Tieren ebenfalls nicht gleichmäßig. Bei Frosch 1 und 2 der Tabelle 23 trat eine mehr allmähliche Abnahme der Pulsfrequenz von 40 bzw. 44 auf 36 ein. Diese Zahl blieb für die Versuchsdauer unverändert. Frosch 3 derselben Tabelle dagegen zeigte eine ganz plötzliche Abnahme des Herzschlages von 40 auf 28 Schläge in der Minute. Die Zahl stieg dann langsam wieder bis auf 32. — Erst nachdem es schon zu einer zum Teil recht erheblichen Verminderung des Pulsschlages gekommen war, pflegte eine Änderung in der Art des Ablaufes der Herzaktion kenntlich zu werden; die Diastole wurde auf Kosten der Systole erheblich intensiver. Den Höhepunkt fand diese

1) Pflügers Archiv Bd. 119, S. 127, 1907.

Tabelle 23.

Frösche, 30—35 g Gewicht. Je 45 ccm mit 0,4% Muskarinchlorid.

	Froschnummer 1		Froschnummer 2		Froschnummer 3		
Normaler Puls (Schläge in der Minute)	40		44		40		
Applikation der Muskarinlösung um Uhr	9^{41}		9^{43}		9^{45}		
	Pulsfrequenz						
	Uhr	Schläge in der Minute	Uhr	Schläge in der Minute	Uhr	Schläge in der Minute	
	9^{51}	40	9^{53}	38	9^{55}	28	10^{30} Uhr: bei allen
	10^{01}	40	10^{03}	38	10^{05}	28	drei Tieren ver-
	10^{10}	40	10^{13}	36	10^{15}	28	stärkte Diastole.
	10^{20}	40	10^{23}	38	10^{25}	28	10^{40} Uhr: die Herzen
	10^{40}	36	10^{40}	36	10^{40}	30	werden in der Sy-
	10^{50}	36	10^{50}	36	10^{50}	32	stole nicht mehr
	11^{00}	36	11^{00}	36	11^{00}	32	blaß.
	11^{10}	36	11^{10}	36	11^{10}	32	
	11^{20}	36	11^{20}	36	11^{12}	32	
Eintritt der verstärkten Diastole nach Minuten.		49		47		45	

Erscheinung, was nach den angestellten Vorversuchen nicht mehr überraschen konnte, nicht in einem diastolischen Herzstillstand. Die Systole wurde nur derart verflacht, daß es nicht mehr zu einer völligen Entleerung des Herzens kam. Der Ventrikel wurde dabei nicht mehr blaßrot gefärbt, sondern zeigte lediglich eine wenig hellere Schattierung der diastolischen blauroten Farbe. Diese »verstärkte Diastole« wurde ziemlich gleichzeitig bei sämtlichen Tieren der Tabelle 23 konstatiert.

Nicht anders liegen die Verhältnisse in Tabelle 24, deren drei Frösche ein vorbereitendes, 30 Minuten langes Adrenalinbad erhalten hatten. Auch hier zeigt sich ein allmähliches Sinken der Pulszahl und nach etwa $^3/_4$ Stunden eine verstärkte Diastole.

Ein hemmender Einfluß des Adrenalins auf die Muskarinwirkung ist aus einem Vergleich der Resultate der Tabelle 23 und 24 nicht deutlich zu erkennen.

Tabelle 24.

Frösche, 30—35 g Gewicht.

	Uhr	Froschnummer 4 Pulsfrequenz Schläge in der Minute	5 Pulsfrequenz Schläge in der Minute	6 Pulsfrequenz Schläge in der Minute
	10^{00}—10^{30}	je 45 ccm mit 0,01 % Adrenalin		
		46	54	58
	10^{30}	Applikation von je 40 ccm mit etwa 0,01 % Adrenalin und 0,4 % Muskarinsalz		
	10^{45}	46	54	58
	10^{55}	39	54	52
	11^{05}	38	56	48
	11^{10}	verstärkte Diastole, Herz wird nicht blaß	52	48
	11^{15}	36	verstärkte Diastole	—
	11^{20}	—	—	verstärkte Diastole
	11^{25}	—	—	partieller Herzstillstand
	11^{30}	36	—	—
Eintritt der verstärkten Diastole nach Minuten .		40	45	50

Einwanderungsfähigkeit des Curarins durch die Froschhaut.

Die Prüfung von Kurare bei seiner Anwendung auf die intakte Froschhaut hatte ein negatives Ergebnis: eine Curarinwirkung, d. h. die charakteristische allgemein schlaffe Lähmung, war nicht zu erzielen.

In diesen Versuchen wurden (nicht filtrierte) Lösungen von 1,5, 0,15, 0,015 und so herab bis 0,00015 % guten Kalabassen-Kurares geprüft. Die Beobachtung wurde bis zu 3 Stunden ausgedehnt.

Ein Kontrollversuch ergab, daß $^1/_{10}$ ccm einer vorher erfolglos perkutan benutzten 0,15 %igen Lösung, subkutan angewandt, nach 6 Minuten den Frosch völlig lähmte. Vom Curarin ist bekannt, daß es relativ schnell durch die Nieren wieder ausgeschieden wird[1]). Vom Magen-Darmkanal aus ist es ja — wenigstens nach Versuchen an höheren Tieren — ungiftig, weil die Resorption die Ausscheidung nicht hinreichend überwiegt. Es ist also denkbar, daß gleiches auch

1) Vgl. R. Boehm, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 4, 1879.

für die Resorption durch die Froschhaut gilt, daß nämlich die relativ rasche Ausscheidung die Anhäufung einer wirksamen Konzentration im Blute verhindert, daß aber die Resorption an sich nicht abnorm klein ist.

Die Bearbeitung dieser Frage unterblieb infolge Ausbruchs des Krieges. Trotzdem seien einige Versuche als Material hier noch aufgeführt, die unter Zurückstellung der oben genannten Vorfrage die Prüfung zum Gegenstand hatten, ob andere Substanzen durch Kuraregegenwart in ihrer Durchwanderungsfähigkeit gegenüber der Froschhaut beeinflußt werden, ähnlich wie Strychnin durch Adrenalingegenwart beeinflußt wird.

Die Untersuchung wurde den Adrenalinversuchen analog geführt. Wie dort wurden Frösche, die mehrere Tage bei Zimmertemperatur gehalten und gleich schwer (20—25 g) waren, benutzt. Die Fixierung der Tiere geschah in der bisherigen Weise. Die jeweils benutzte Flüssigkeitsmenge betrug 45 bzw. 40 ccm. Die wässerige Kurarelösung wurde unfiltriert angewandt.

Die Frösche der Hauptversuche wurden jedesmal 30 Minuten lang einer 0,15 %igen Kurarelösung ausgesetzt, um dann in 40 ccm eines Lösungsgemisches zu kommen, das etwa 0,15 % Kurare enthielt neben bestimmten Mengen der jeweils zu prüfenden Substanz. Als solche wurden benutzt Strychninum nitricum und Ferrozyankalium. Die Resultate finden sich in den Tabellen 25—27 verzeichnet.

Tabelle 25.

Frösche, 20—25 g Gewicht. Je 45 ccm mit 0,01 % Strychninsalz.

	Froschnummer				
	1	2	3	4	5
Applikation der Strychninlösung um Uhr	10^{25}	10^{25}	10^{27}	10^{28}	10^{28}
Strychninreaktion um Uhr	11^{20}	11^{20}	11^{20}	11^{22}	11^{25}
Strychninwirkung nach Minuten	55	55	53	54	57

Mittel: 55 Minuten.

Tabelle 26.

Frösche, 20—25 g Gewicht. 30 Minuten lang je 45 ccm mit 0,15 % Kurare; danach je 40 ccm mit etwa 0,15 % Kurare und 0,01 % Strychninsalz.

	Froschnummer				
	6	7	8	9	10
Applikation des Lösungsgemisches um Uhr	3^{45}	3^{46}	3^{47}	3^{48}	3^{49}
Strychninreaktion um Uhr	4^{38}	4^{57}	5^{08}	4^{35}	4^{58}
Strychninwirkung nach Minuten.	53	71	81	47	69

Mittel: 64 Minuten.

Tabelle 27.

Frösche, gleichschwer. Je 45 ccm mit 0,15 % Kurare; danach je 40 ccm mit etwa 0,15 % Kurare und 3,5 % Ferrozyankalium.

	Froschnummer				
	1	2	3	4	5
Dauer der vorbereitenden Kurareeinwirkung in Minuten	33	33	33	32	30
Applikation des Lösungsgemisches um Uhr.	4^{45}	4^{46}	4^{47}	4^{48}	4^{50}
Färbung mit Eisenchlorid im Hautlymphsack des Unterschenkels	+	+	+	+	+
Um Uhr	5^{30}	5^{35}	5^{35}	5^{37}	5^{40}
Positive Reaktion nach Minuten	45	49	48	49	50

Normale Reaktion frühestens nach 30 Minuten (vgl. Tabelle 21, S. 19).

Man könnte versucht sein, einen verzögernden Einfluß des Kurare auf das Eindringen des Strychnins anzuerkennen; doch ist dieser einzige Versuch zu einer sicheren Schlußfolgerung nicht ausreichend. Ganz bestimmt ist der Einfluß des Kurare auch hier mindestens erheblich geringer als der des Adrenalins (vgl. oben S. 13, Tabelle 12).

Prüfung der Durchlässigkeit an der überlebenden Froschhaut.

Die bisher beschriebenen Untersuchungen hatten als auffällige sichere Ergebnisse nur geliefert: Die Unfähigkeit des Adrenalins, die Froschhaut zu passieren und die Verschlechterung der Strychninpassage durch Adrenalingegenwart. Es erschien wichtig, diese Befunde auch an der isolierten, überlebenden Froschhaut nachzuprüfen. Überdies lieferte dieses Versuchsobjekt die Möglichkeit zu einer Erweiterung der Untersuchung in der Richtung des eingangs berührten Problems der Polarität, d. h. der Abhängigkeit der Permeabilität von der Richtung der Durchwanderung.

Die Versuchsanordnung war folgende: Die untere Extremität eines Frosches wurde in der Leistenbeuge abgetrennt. Unter sorgfältigster Vermeidung jeder Verletzung wurde die Haut des Beines gelöst und bis zum Fußgelenk in toto abgestreift. Unter Belassung der Verbindung zwischen der Haut und den Gebilden des Fußes wurde der Knochen im Fußgelenk abgeschnitten und dadurch Unter- und Oberschenkel aus dem hinterbleibenden Hautsack entfernt.

Als isosmotische Lösungen zur Bespülung der Haut von innen und außen wurden zwei Gemische hergestellt und kurz als Lösung 1 und Lösung 2 bezeichnet.

Die Lösung 1 enthielt auf 100 Teile Wasser:

0,60 g NaCl
0,01 » KCl
0,05 » $CaCl_2$
0,10 » $NaHCO_3$.

In der Lösung 2 wurde der Kalziumgehalt auf Kosten des Natriums erhöht. Ihr Gehalt bestand aus:

0,55 % NaCl
0,01 » KCl
0,10 » $CaCl_2$
0,10 » $NaHCO_3$:

Die Lösungen fanden parallele Anwendung.

Der Nachweis des Adrenalins wurde mit Hilfe seiner Gefäßwirkung bei subkutaner Injektion am Fuße eines kurarisierten Frosches geführt.

Bei dieser Applikation läßt sich in der Schwimmhaut leicht und sicher unter dem Mikroskop eine Gefäßverengerung[1]) beobachten. Diese Gefäßverengerung führt bei Einspritzung hochkonzentrierter Lösungen zu einem lokalen Zirkulationsstillstand: Das Gefäß ist im ganzen linienförmig verengt oder auch nur an zahlreichen Stellen eingeschnürt, die Blutsäule an vielen Stellen unterbrochen, wie »zerbröckelt«.

$^1/_5$ ccm einer 0,02 %igen Lösung zeigte momentane Reaktion, $^1/_5$ ccm einer 0,002 %igen Lösung brachte nach 1 $^1/_2$ Minuten noch eine deutliche Reaktion. Erst nach 10 Minuten war der Zirkulationsstillstand wieder verschwunden.

In der oben beschriebenen Weise präparierte Froschhautsäckchen wurden mit 3 bzw. 2 ccm der Lösung 1 oder 2 gefüllt und in einem Glasröhrchen so suspendiert, daß sie außen von 5—10 ccm einer 0,1 %igen Adrenalinlösung (in Lösung 1 oder 2) umspült wurden. In gewissen Zeitabständen aus dem Inhalt der Froschhautsäckchen entnommene Proben machten subkutan injiziert keine Gefäßerscheinungen. Selbst nach 3—7 Stunden ließ sich im Inhalt der Froschhautsäckchen durchgedrungenes Adrenalin nicht nachweisen. Für einen positiven Nachweis hätte es genügt, wenn weniger als der hundertste Teil des außen vorhandenen Adrenalins nach innen gedrungen wäre.

1) Vgl. Rieder, a. a. O. S. 409.

Versuch 28.

Im Froschhautsack 3 ccm Lösung 1.
9[45] Uhr außen 5 ccm 0,1 %ige Adrenalinlösung.
1/5 ccm des Hautsackinhaltes, subkutan gespritzt, macht um:
10[30] Uhr keine Reaktion.
11[00] » » »
2[00] » » »
5[00] » » »

Versuch 29.

Im Froschhautsack 2 ccm Lösung.
10[00] Uhr außen 5 ccm 0,1 %ige Adrenalinlösung.
1/5 ccm des Hautsackinhaltes, subkutan gespritzt, bewirkte um:
2[10] Uhr keine Reaktion.
5[00] » » »

Versuch 30.

Zwei Froschhautsäckchen von demselben Tier A und B.

A innen 3 ccm Lösung 2.
9[30] Uhr außen 10 ccm 0,1 %ige Adrenalinlösung.

B innen 3 ccm Lösung 2.
9[30] Uhr außen 10 ccm 0,1 %ige Adrenalinlösung.
Um 3[00] Uhr entnommene Proben keine Reaktion.

Wurde die Lösung 1 im Froschhautsack fünffach konzentrierter gewählt, um so einen Wasserstrom von außen nach innen zu erzielen, so ließ sich dennoch kein durchgewandertes Adrenalin im Dialysat nachweisen (Versuch 31).

Versuch 31.

Innen 1 ccm fünffach konzentrierte Lösung von relativer Zusammensetzung wie Lösung 1.
9[10] Uhr außen 5 ccm 0,1 %iges Adrenalin in Lösung 1.
Um 11[45] Uhr entnommene Probe keine Reaktion.
» 3[00] » » » » »

Adrenalin passiert also auch die überlebende Froschhaut in der Richtung von außen nach innen nicht.

Dagegen zeigte sich bei Einbringung der Adrenalinlösung in den Froschhautsack und Suspension des Ganzen in einer Salzlösung, daß das Adrenalin die überlebende Froschhaut in der Richtung von innen nach außen zu durchdringen scheint. Eine Adrenalinwirkung konnte in allen Fällen in der außen angebrachten, umspülenden Ringerlösung nachgewiesen werden, und zwar ohne Unterschied bei Anwendung von Lösung 1 oder 2 (vgl. Versuch 32).

Versuch 32.

Drei Froschhautsäckchen A, B und C.

A außen 7 ccm Lösung 1.
9 [00] Uhr innen 1 ccm 0,1 % ige Adrenalinlösung.
Um 11 [45] Uhr entnommene Probe keine Reaktion.
» 2 [30] » » » deutliche Reaktion.

B außen 10 ccm Lösung 2.
10 [00] Uhr innen 2 ccm 0,1 % ige Adrenalinlösung.

C außen 10 ccm Lösung 2.
10 [00] Uhr innen $1\frac{1}{2}$ % ige Adrenalinlösung.
Um 3 [00] Uhr entnommene Proben gaben bei B und C deutliche Adrenalinreaktion.

In einem Fall wurde die Permeation des Adrenalins von innen nach außen geprüft unter Anwendung einer fünfmal stärkeren Lösung zur äußeren Umspülung des Hautsacks. Auch hier ließ sich in der Außenflüssigkeit Adrenalin nachweisen. Einmal ging dies aus einer vorhandenen, allerdings schwachen Gefäßwirkung, dann aber auch aus der rosaroten Farbe der Flüssigkeit hervor (Versuch 33).

Versuch 33.

Außen 5 ccm fünffach konzentrierte Lösung 1.
9 [25] Uhr innen 1 ccm 0,1 % ige Adrenalinlösung.
Um 11 [45] Uhr entnommene Probe gab keine Reaktion.
» 3 [00] » » » » schwache Reaktion.
Dialysat ist schwach rosa gefärbt.

Zur Bewertung dieser Resultate ist die Berechnung wichtig, daß etwa der zehnte Teil der innen vorhandenen Adrenalinlösung nach außen dringen mußte, um die deutliche Wirkung zu bedingen. Freilich ist der Einwand möglich, daß auch die überlebende, zirkulationsfreie Froschhaut noch selbst Adrenalin in ihren Drüsen produzierte (vgl. oben S. 3). Diese Annahme hat von vornherein keine sehr große Wahrscheinlichkeit für sich; außerdem aber scheint mir die charakteristische Rosafärbung des Dialysats im Versuch 33 ein starkes Argument dafür zu bilden, daß vorgebildetes Adrenalin von innen her in das Dialysat gedrungen war; denn ich habe eine derartige Rosafärbung bei meinen zahlreichen Versuchen niemals in einer Flüssigkeit gesehen, die mit Froschhaut in Berührung war, wenn nicht Adrenalin Anwendung gefunden hatte.

Zur Prüfung des Adrenalineinflusses auf die Strychnindurchgängigkeit wurde von der biologischen Methode des Strychninnachweises abgesehen und dafür eine Art gewählt, die neben ihrer Einfachheit zugleich eine genügende Sicherheit bot. Das Strychnin wurde nämlich im Dialysat durch seinen bitteren Geschmack an der Zunge nachgewiesen. Diese Probe erlaubt es, schon ganz geringe Mengen zu erkennen. Zu dem Versuch wurde eine 0,1 %ige Lösung von Strychninum nitricum benutzt. Die Hautsäckchen, die zur Kontrolle dienten, waren mit denen des Hauptversuches ziemlich gleich groß. Die Säckchen wurden mit je 2 ccm der isotonischen Lösung 2 gefüllt und in Röhrchen gehängt. Sie wurden in den Kontrollversuchen von 10 ccm einer 0,1 %igen Strychninlösung umspült (Tabelle 34).

Tabelle 34.

Froschhautsäckchen enthalten 2 ccm Lösung 2.

	Froschnummer			
	1	2	3	4
Applikation der Strychninlösung um Uhr	9 00	9 00	9 05	9 30
Strychninnachweis im Froschhautsack durch den Geschmack positiv um Uhr	9 30	9 35	9 35	9 55
Strychninwirkung nach Minuten	30	35	30	25

Mittel: 30 Minuten.

Die Hautsäckchen des Hauptversuchs kamen nach derselben Vorbereitung zunächst 30 Minuten in 10 ccm einer 0,1 %igen Adrenalinlösung, dann in das gleiche Volumen eines Gemisches, das neben 0,1 % Adrenalin noch 0,1 % Strychninum nitricum enthielt (Tabelle 35).

Tabelle 35.

Froschhautsäckchen enthalten 2 ccm Lösung 2.

	Froschnummer			
	5	6	7	8
Vorbereitende Adrenalineinwirkung in Minuten	30	30	30	30
Applikation des Lösungsgemisches Strychnin und Adrenalin um Uhr	10 30	10 30	10 30	10 30
Strychninnachweis im Froschhautsack durch den Geschmack positiv um Uhr	11 05	11 00	11 05	11 10
Strychninwirkung nach Minuten	35	30	35	40

Mittel: 35 Minuten.

In den in regelmäßigen Zeiten aus dem Inhalt der Hautsäckchen entnommenen Proben ließ sich nach 25—40 Minuten dauernder Strychnineinwirkung bitterer Geschmack nachweisen.

Eine außerhalb der Versuchsfehler liegende Verzögerung der Strychninpassage durch die Adrenalingegenwart ließ sich an der überlebenden Froschhaut nicht konstatieren.

Zusammenfassung.

Wir stehen also folgenden Tatsachen gegenüber:

1. Adrenalin passiert die Froschhaut im überlebenden Zustande ebensowenig wie am lebenden intakten Tier.

2. Strychnin kommt am lebenden Frosch bei perkutaner Anwendung langsamer zur Wirkung, wenn die Haut vorher und gleichzeitig der Wirkung von Adrenalin ausgesetzt ist.

3. Strychnin durchdringt jedoch die überlebende Froschhaut nach Adrenalinvorbehandlung nicht merklich verlangsamt.

4. Coffein, Muskarin, Barium- und Ferrozyanionen dringen durch die mit Adrenalin vorbehandelte Froschhaut mit gleicher Geschwindigkeit wie durch die normale.

5. Bei perkutaner Anwendung kommen Strychnin, Coffein und Barium gut, Strophantin, Pilokarpin und Muskarin nur äußerst schwach, Curarin gar nicht zur Wirkung.

Daraus lassen sich folgende Hauptfolgerungen ableiten:

a) Die Undurchlässigkeit der Froschhaut für Adrenalin ist von neuem gestützt. Vor allem ist durch die Versuche an der überlebenden Haut der Einwand beseitigt, der gegenüber den Ergebnissen von Rieder aus den Befunden von Flury über die adrenalinartige Wirkung des Hautsekrets hergeleitet werden könnte (vgl. oben S. 3). Das jenseits der Haut gesuchte Adrenalin wurde nicht gefunden.

b) Die Undurchlässigkeit der Froschhaut für Adrenalin kann ihren Grund nicht haben in einer Wirkung auf kontraktile Elemente in der Haut, da diese Wirkung sich auch allen — oder wenigstens vielen — sonstigen Substanzen gegenüber in einer Verzögerung ihrer Passage durch die Haut äußern müßte.

c) Die verzögernde Wirkung des Adrenalins auf die Passage des Strychnins ist eine isolierte Erscheinung, die auch nicht mit der Erscheinung der Adrenalindurchlässigkeit verknüpft zu sein scheint. Sonst müßte sie sich ja wie dieses auch an der überlebenden Haut bemerkbar machen.

II.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Wien.

Die Wirkung von Gefäßmitteln nach Adrenalinvergiftung.

(Versuche am Laewen-Trendelenburgschen Froschpräparate.)

Von

J. Bauer und A. Fröhlich.

(Mit 10 Kurven.)

Die typische Gefäßwirkung des Adrenalins ist Verengerung des Lumens. Nur einzelne Arterien mittleren und kleineren Kalibers (z. B. die Kranzarterien des Herzens) reagieren auf Adrenalin mit Dilatation.

Es sind aber eine Reihe von Bedingungen bekannt, unter denen die vasokonstriktorische Adrenalinwirkung entweder ausbleibt oder sich in das Gegenteil, in Gefäßerweiterung verwandelt. Fröhlich (1) hat gezeigt, daß bei Hunden und Katzen durch intravenöse Injektion von r-Suprarenin ein Zustand herbeigeführt werden kann, in dem sich der Blutdruck auf nachfolgende Injektionen von selbst großen Dosen l-Suprarenin oder Adrenalin nicht mehr ändert, offenbar weil die Gefäße nicht mehr der normalen Adrenalinwirkung unterliegen.

Auch Vorbehandlung mit gewissen Basen, wie Histamin oder mit Pepton, kann die vasokonstriktorische Adrenalinwirkung aufheben (Fröhlich und Pick 2).

Ob das Versagen der Adrenalinwirkung in diesen Fällen auf Lähmung der sympathischen Nervenendigungen oder auf eine eigentümliche Dauererregung zurückzuführen ist, kann nicht ohne weiteres entschieden werden. Das dauernde Hochbleiben des mittleren Blutdruckes nach Einverleibung von viel r-Suprarenin scheint gegen Lähmung zu sprechen (Fröhlich 1).

Andererseits ist schon einer Reihe von Autoren aufgefallen, daß nach einmaliger intravenöser Injektion ansehnlicher Adrenalinmengen

der bekannten mächtigen, nach einigen Minuten abklingenden Drucksteigerung ein Abfall des Blutdruckes folgt, der ihn weit unter das Ausgangsniveau führen kann, und der von weit längerer Dauer als der Druckanstieg ist (Lewandowsky 3, Moore und Purington 4, Neujean 5, Jackson 6, Ehrmann 7, Ogawa 8, Burket 9, Hoskins und McClure 10). Auch an Menschen ist ähnliches beobachtet worden (J. Bauer 11). Die von Cyon (12) gegebene Erklärung, daß es sich um Erschöpfung der Vasomotorenzentren handle, kann bei der exquisit peripheren Wirkung des Adrenalins abgewiesen werden. Auch die Annahme Neujeans kann nicht zutreffen, daß eine der Reizung nachfolgende, unter Umständen sogar maximale Lähmung der sympathischen gefäßverengernden Nervenendigungen vorliege, denn, wie Winterberg (13) ausführt, kann der Blutdruck während der durch einmalige intravenöse Injektion sekundär herbeigeführten Drucksenkung durch Zufuhr von frischem Adrenalin jederzeit wieder in die Höhe gebracht werden. Daher ist es wahrscheinlicher, daß hier eine periphere Erregung von Vasodilatatoren vorliegt, die zuerst durch die mächtige gefäßverengernde Wirkung verdeckt wird, diese aber überdauert, sowie auch bei elektrischer Reizung eines vasokonstriktorische und vasodilatatorische Fasern führenden Nervenstammes die Dilatatoren erst viel später als die Konstriktoren reagieren (Ogawa 8, Winterberg 13, Bayer 14).

Aber nicht nur als Sekundärstadium einer intravenös applizierten größeren Adrenalindosis kann es zu ausgesprochener Drucksenkung kommen, sondern auch primär nach Injektion ganz kleiner Mengen in die Blutbahn (Beobachtungen von Elliott 15, Pari 16, Ogawa 8, Hoskins und McClure 10, Cannon und Lyman 17, Moore und Purington 4).

Regelmäßig konnten die drucksenkende Wirkung kleinster Adrenalinmengen Chiari und Fröhlich (18) an Katzen beobachten, deren vegetatives Nervensystem durch Oxalsäurevergiftung überempfindlich gemacht war.

In eigenartiger Weise versagt die vasokonstriktorische Wirkung des Adrenalins nach vorheriger intravenöser Injektion von Ergotoxin (Dale 19). Bekanntlich tritt nach Ergotoxinvergiftung an Stelle der normalen blutdrucksteigernden eine »inverse« Adrenalinwirkung ein, nämlich eine sehr ausgeprägte Senkung des Blutdruckes nach intravenöser Adrenalininjektion. Die allgemein angenommene Deutung dieser Erscheinung ist, daß Ergotoxin ganz generell die sympathischen »fördernden« Nervenendigungen, hier also die die Vasokonstriktion beherrschenden lähmt, nicht aber die sympathischen »hemmenden«,

in diesem Falle also die gleichfalls sympathisch innervierten und daher auch auf den Adrenalinreiz ansprechenden Endigungen der Vasodilatatoren. De norma überwiegt bei gleichzeitiger Erregung die viel stärkere Vasokonstriktion, und erst nach ihrer elektiven Lähmung kann die sympathische Vasodilatation leicht demonstriert werden.

Demgegenüber haben Cannon und Lyman (17) die Ansicht geäußert, daß es eine doppelte sympathische Innervation der Blutgefäße — mit fördernden und mit hemmenden Fasern — nicht gebe, sondern daß die verschiedene Reaktion der einheitlich innervierten glatten Muskelfasern der Arterien von dem jeweiligen Zustande dieser Elemente abhänge; kontrahierte, im Zustande von erhöhtem Tonus befindliche Arterienwände antworten auf den sympathischen (Adrenalin-) Reiz mit Erschlaffung; erschlaffte, tonuslose oder tonusschwache Arterienwände mit Kontraktion.

Gegen die Hypothese von Cannon und Lyman sind aber mehrfache Einwände möglich. Erstlich sah Fröhlich (1) in dem durch r-Suprarenin erzeugten Dauerzustande sympathischer Erregung wohl Unwirksamwerden großer Gaben von l-Suprarenin, niemals aber dadurch Blutdrucksenkung als Ausdruck von Vasodilatation. Zweitens tritt die Ergotoxinumkehrung der normalen Adrenalinwirkung auch bei tiefem Blutdruck ein, wenn allem Anscheine nach die Arterien nicht stark kontrahiert sein können. Ferner sah Pearce (20) einige Tage nach Durchschneidung der im Plexus lumbo-sacralis beim Frosche verlaufenden Gefäßnerven »inverse« Adrenalinwirkung an aus solchen Fröschen hergestellten Laewen-Trendelenburgschen Präparaten. Es ist nicht anzunehmen, daß nach Durchschneidung der vasokonstriktorischen Nervenfasern die glatten Muskelzellen in den Arterien sich in erhöhtem Tonus befinden; daher hat die Deutung mehr für sich, daß die Endigungen der gefäßverengernden und der gefäßerweiternden Nervenfasern ungleich schnell degenerieren, die vasokonstriktorischen zuerst, so daß nach deren Ausscheiden Adrenalin nur mehr die erst später degenerierenden gefäßerweiternden Nervenenden erregt.

Unsere, im nachfolgenden geschilderten Versuche, die am Laewen-Trendelenburgschen Froschpräparate durchgeführt sind, zeigen, daß nach längere Zeit fortgesetzter Durchleitung von adrenalinhaltiger Ringerlösung in ansteigenden Konzentrationen ein Zustand der vasomotorischen Nervenendigungen eintritt, in dem einerseits konzentrierte Adrenalinlösungen nur mehr gefäßerweiternd wirken, andererseits diese »Umkehr« auch bei einigen anderen für gewöhnlich bloß vasokonstriktorisch wirkenden Substanzen zustande kommt.

3*

Wir verwendeten zu unseren Versuchen, die größtenteils in die Monate Dezember 1917 und Januar 1918 fielen, zumeist sehr große Exemplare von Rana esculenta. Die Zuleitung der Lösung geschah zur Erzielung eines konstanten Druckes aus Mariotteschen Flaschen bei einer Druckhöhe von 54—58 cm.

Wo dies in den Kurven oder Protokollen vermerkt erscheint, wurde während der Perfusion des Präparates durch Einstich in den Zuleitungsschlauch mit einer kleinen Injektionsspritze langsam und unter sorgfältiger Vermeidung erheblichen Druckanstieges Adrenalin oder ein anderes Mittel injiziert. Kontrollinjektionen mit Ringerscher Lösung in das Schlauchlumen gaben uns die Überzeugung, daß durch vorsichtiges Injizieren die Durchflußgeschwindigkeit nicht geändert wird.

Das von uns verwendete Präparat war fast ausschließlich das Tonogen der Firma G. Richter in Budapest, einmal auch das Adrenalin der Firma Parke, Davies & Co.

Die Erzeugung der Adrenalinvergiftung.

Wir begannen die Durchströmung meist mit Adrenalin-(Tonogen-) konzentrationen, die zwischen 1 : 2000000 und 1 : 500000 in Ringerscher Lösung lagen. Der hierdurch erzeugte Gefäßkrampf beginnt ungeachtet fortgesetzter Durchspülung nach einem Zeitraume, der zwischen 15 und 60 Minuten liegt — je nach der Empfindlichkeit des Präparates und der gewählten Konzentration —, nachzulassen, worauf die Durchspülung sogleich mit einer höheren Adrenalinkonzentration, zumeist 1 : 100000, fortgesetzt wurde.

Entweder blieb bei dieser erhöhten Adrenalinkonzentration die Vasokonstriktion überhaupt aus oder äußerte sich nur in Unterbrechung der Lösung des ursprünglich erzeugten Gefäßkrampfes; oder aber es war die neuerlich einsetzende Gefäßverengerung von kürzerer Dauer und begann schon nach durchschnittlich 5 Minuten zu schwinden. Die Zahl der alsdann in der Minute ausfließenden Tropfen erreichte jedoch in keinem Falle die vor der Adrenalindurchleitung festgestellte. Höhere Adrenalinkonzentrationen (1 : 50000 Ringer) kamen nur ausnahmsweise zur Verwendung. Das Versagen der Adrenalinwirkung bei prolongierter Durchleitung geht aus den Kurven 1, 2, 4, 7, 8, 9, 10 hervor.

Zu bemerken ist, daß es sich nicht um Zerstörung des Adrenalins in der alkalischen Ringerlösung handeln kann. Denn erstlich reagiert ein zweites Froschpräparat prompt auf die Durchleitung der aus der Abflußkanüle des ersten Frosches aufgefangenen Adrenalinlösung mit Vasokonstriktion und zweitens reagiert ein adrenalinunempfindlich ge-

wordenes Präparat in keiner Weise auf die Durchleitung von frisch bereiteter Adrenalin-Ringerlösung gleicher Konzentration. Auch nach einer Pause von $^1/_2$ Stunde fanden wir die Adrenalinunempfindlichkeit noch fortbestehend.

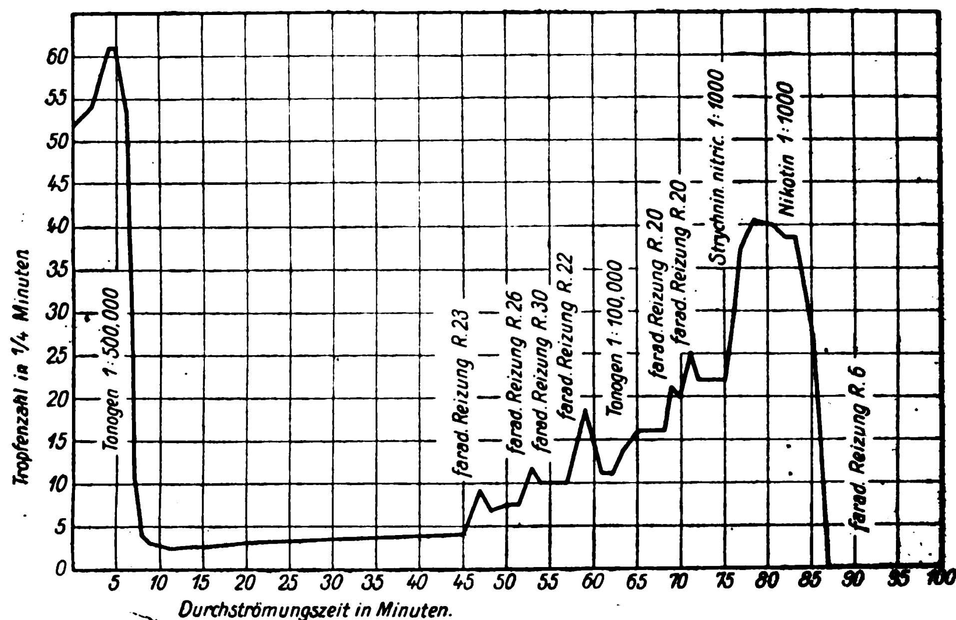
A. Die Wirkung faradischer Reizung der Gefäßnerven.

Wenn das Froschpräparat nach langer Durchströmung mit den angegebenen Adrenalinkonzentrationen nicht mehr mit Gefäßverengerung reagiert, so wird durch faradische Reizung des Plexus lumbosacralis — am besten auf beiden Seiten gleichzeitig — an Stelle der normal eintretenden Verminderung des Durchflusses eine nach kurzer Latenz (etwa 2 Sekunden) beginnende Vermehrung der Durchströmung erzeugt, die von der Tätigkeit der Beinmuskulatur unabhängig ist, da sie auch am kurarisierten Frosche eintritt. Schon schwächere faradische Reize (bei unserer Versuchsanordnung bei einem Rollenabstande von 26 cm) bringen diesen zweifellos durch Vasodilatation bedingten Effekt hervor (Kurve 1 und 8). Diese leichte Hervorrufung von Vasodilatation als Folge faradischer Reizung der Beinnerven ist bemerkenswert, da Langley (24) das Vorkommen von Vasodilatatoren in den Beinplexusnerven des Frosches bezweifelt.

Versuch vom 21. Dezember 1917.

Durchströmungsflüssigkeit	Zeit	Tropfenzahl in $^1/_4$ Minute	Bemerkungen
Ringer	4h 29′	52, 54	—
		54, 54, 57	—
		60, 61	—
Tonogen 1:500000	4h 34′	54	—
	4h 35′	26	—
	4h 36′	12, 7, 5	—
	4h 37′	4	—
	4h 38′	3	—
	4h 40′	2,5, 2,5	—
	4h 44′	2,5	—
	4h 49′	3	—
	5h 09′	3,5	—
	5h 13′	4	—
	5h 16′	9	Farad. Reizung bei Rollenabstand 23 cm
	5h 17′	7, 7	—
		9, 8	Farad. Reizung bei Rollenabstand 26 cm
	5h 23′	12, 11	—
		10, 10	Farad. Reizung bei Rollenabstand 30 cm
	5h 25′	10, 10	—

Durchströmungs-flüssigkeit	Zeit	Tropfenzahl in 1/4 Minute	Bemerkungen
Tonogen 1 : 500 000	5h 25′	18, 13	Farad. Reizung bei Rollenabstand 22 cm
	5h 30′	12, 11	—
		11, 11	—
Tonogen 1 : 100 000	5h 32′	16, 13	—
		14, 16	—
		17, 16	—
	5h 39′	21, 20	Farad. Reizung bei Rollenabstand 20 cm
	5h 41′	25, 23	
		22	—
Strychnin. nitric. 1 : 1000	5h 41′	23	—
	5h 46′	29	—
	5h 47′	37	—
	5h 48′	40, 40,5	—
		39	—
Nikotin 1 : 1000	5h 59′	37	—
	6h 01′	27, 19	—
	6h 03′	3, 0	Farad. Reizung bei Rollenabstand 6 cm
	6h 15′	0, 0	—



Kurve 1.

B. Die Wirkung hoher Adrenalinkonzentrationen.

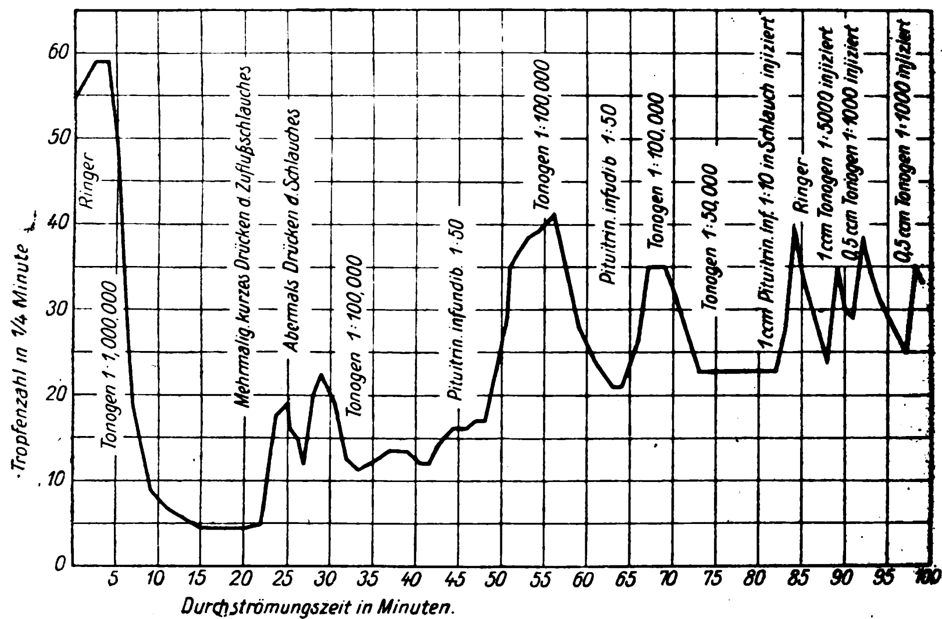
Mit der gleichen Leichtigkeit und Regelmäßigkeit wie die unter A. beschriebene Vasodilatation nach faradischer Reizung des Plexus

lumbo-sacralis tritt sie ein, wenn während der prolongierten Durchströmung mit Adrenalin dieses in der Konzentration von 1 : 1000 (unverdünntes käufliches Tonogen) mittels Injektionsspritze langsam und ohne Druck in das Lumen des Zuleitungsschlauches injiziert wird. Die Wirkung tritt nach kürzester Zeit ein und dauert 1—2 Minuten (Kurve 2). Aus Kurve 7 und 8 geht auch hervor, daß eine Erhöhung der Adrenalinkonzentration die allmähliche Lösung des ursprünglich hervorgerufenen Adrenalingefäßkrampfes unmittelbar zu beschleunigen vermag.

Versuch vom 3. Januar 1918.

Durchströmungsflüssigkeit	Zeit	Tropfenzahl in $^1/_4$ Minute	Bemerkungen
Ringer	4^h 54′	54, 58	—
	4^h 57′	58, 58	—
Tonogen 1 : 1 000 000	4^h 58′	58, 55	—
	4^h 59′	48	—
	5^h 01′	19	—
	5^h 03′	9	—
	5^h 05′	7	—
	5^h 09′	4,5	—
	5^h 11′	4,5	—
	5^h 14′	4,5	—
	5^h 16′	4,8	Mehrmaliges kurzes Drücken des Zuflußschlauches
	5^h 18′	18	—
	5^h 19′	19, 15	—
	5^h 20′	15, 15	—
	5^h 21′	12	—
	5^h 22′	20, 22	Abermals Drücken des Schlauches
	5^h 23′	19	—
	5^h 26′	12,5	—
	5^h 27′	12,2	—
	5^h 31′	11,5	—
	5^h 34′	11,4	—
Tonogen 1 : 100 000	5^h 36′	13,5 13,5	—
	5^h 38′	13,5	—
	5^h 40′	12	—
	5^h 41′	12, 14	—
	5^h 44′	15	—
	5^h 45′	16, 16	—
Pituitrin. infundib. 1 : 50	5^h 46′	16, 17	—
	5^h 47′	17	—
	5^h 49′	26, 30	—
	5^h 50′	35	—
	5^h 51′	37, 37	—
	5^h 52′	38, 38,5	—
	5^h 53′	38, 39	—
Tonogen 1 : 100 000	5^h 54′	40, 41	—
	5^h 57′	28	—
	5^h 58′	27, 25	—
	5^h 59′	24, 23	—
	6^h	22	—

Durchströmungs-flüssigkeit	Zeit	Tropfenzahl in $^1/_4$ Minute	Bemerkungen
Pituitrin. infundib. 1 : 50	6^h 01′	21, 21	—
	6^h 03′	27, 33	—
	6^h 04′	35	—
Tonogen 1 : 100000	6^h 05′	35	—
	6^h 06′	35	—
	6^h 07′	32	—
	6^h 09′	26	—
	6^h 10′	23	—
Tonogen 1 : 50000	6^h 11′	23	—
	6^h 12′	23	—
	6^h 14′	23	—
	6^h 18′	23	—
	6^h 19′	24, 24	1 ccm Pituitrin. infundib. 1 : 10 injiziert
	6^h 20′	28, 30, 34	—
		36, 40	—
	6^h 21′	37, 36, 35	—
Ringer	6^h 22′	30, 29, 27	—
		28, 29	—
	6^h 24′	32, 33, 35	1 ccm Tonogen 1 : 5000 injiziert
	6^h 25′	35, 34	—
	6^h 26′	30, 29	—
	6^h 27′	32, 36, 37	0,5 ccm Tonogen 1 : 1000 injiziert
	6^h 28′	38, 38, 37	—
	6^h 29′	34, 34	—
	6^h 30′	31, 29, 28	—
		27, 24, 25	—
	6^h 33′	25, 27, 30	0,5 ccm Tonogen 1 : 1000 injiziert
		34, 35	—



Kurve 2.

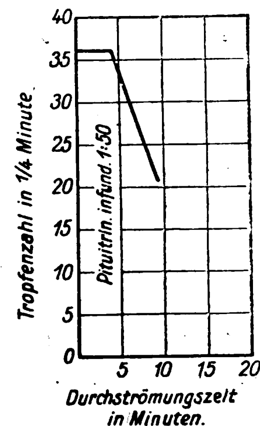
C. Die Wirkung von Hypophysinum infundibulare (Pituitrin und Pituglandol).

Die aus dem Infundibularteile der Hypophyse dargestellten Extrakte — es kamen Pituitrinum infundibulare Parke, Davies & Co. und Pituglandol Hoffmann-La-Roche zur Verwendung — wirken adrenalinähnlich auf das Froschbeinpräparat, d. h. gefäßverengend, wenn auch lange nicht so intensiv wie das Adrenalin.

Auch wir konnten uns von der vasokonstriktorischen Wirkung des Pituitrinum infundibulare überzeugen (Kurve 3). Im Zustande der Adrenalinvergiftung aber, wie die durch Adrenalindauerdurchströmung hervorgerufene Änderung der Erregbarkeit der sympathischen Nervenendigungen genannt sei, wirkt Pituitrin in der Regel nicht mehr gefäßverengend, sondern alsdann energisch gefäßerweiternd (Kurve 2). In einem von drei darauf hin gerichteten Versuchen blieb allerdings nach der Adrenalineinwirkung bei Durchströmung mit Pituitrin die vasokonstriktorische Wirkung erhalten (Kurve 4).

Versuch vom 3. Januar 1918.

Durchströmungs-flüssigkeit	Zeit	Tropfenzahl in 1/4 Minute
Ringer	10h 58′	39
		36
	11h 02′	36
		36
Pituitrin. infundib. 1:50		34
		28
		25
	11h 07′	22

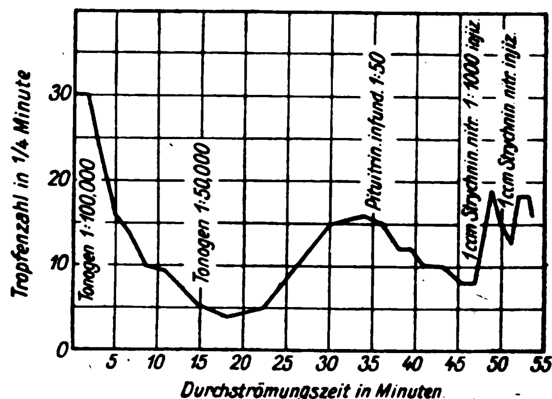


Kurve 3.

Versuch vom 2. Januar 1918.

Durchströmungs-flüssigkeit	Zeit	Tropfenzahl in 1/4 Minute	Bemerkungen
Tonogen 1:100 000	6h 40′	31, 30	—
	6h 43′	24	—
	6h 45′	16, 16	—
	6h 47′	14	—
	6h 49′	10	—
	6h 51′	9, 8	—
	6h 55′	6, 6	—

Durchströmungs-flüssigkeit	Zeit	Tropfenzahl in 1/4 Minute	Bemerkungen
Tonogen 1:50000	7h 07′	6	—
	7h 11′	5, 4, 4	—
	7h 18′	8	—
	7h 22′	15, 16	—
	7h 27′	16, 15	—
Pituitrin. infundib. 1:50	7h 28′	16, 15	—
	7h 29′	14, 12, 12	—
	7h 30′	12, 12, 10	—
	7h 32′	11, 11, 10	—
	7h 33′	11, 11, 11	—
	7h 34′	10, 9, 9	—
	7h 35′	9, 9, 8	—
	7h 36′	8, 8	—
	7h 38′	8, 10, 11	1 ccm Strychnin. nitric. 1:1000 injiziert
	7h 39′	13, 15, 17	—
	7h 40′	18, 19, 17	—
		16, 15	—
	7h 42′	13, 15	1 ccm Strychnin. nitric. 1:1000 injiziert
	7h 43′	17, 18	—
		18	—



Kurve 4.

Anmerkung. Fröhlich und Pick (21) haben Versuche mitgeteilt, die auf eine gefäßerweiternde Wirkung von Pituitrin und Pituglandol schließen lassen. Da aber in diesen Versuchen der Durchströmung mit den Hypophysenextrakten eine solche mit Adrenalin vorhergegangen war, dürfte es sich auch dort um eine durch die Vorbehandlung mit Adrenalin modifizierte Wirkung gehandelt haben. Vgl. auch S. 45 Anmerkung.

D. Die Wirkung von Strychnin.

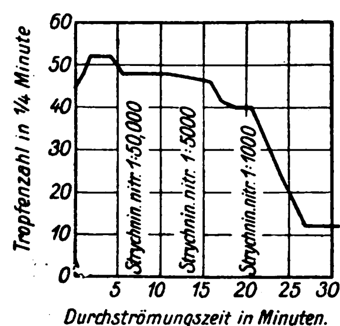
Wird das Froschpräparat mit Lösungen von Strychninum nitricum in Ringer durchstömt, so tritt bei einer Strychninkonzentration von

1 : 1000 intensive Gefäßverengerung ein. Von einer Erweiterung der Gefäße ist weder bei Verwendung von Konzentrationen 1 : 50000, 1 : 5000 oder 1 : 1000 das Geringste zu sehen (Kurve 5).

Das adrenalinvergiftete Froschpräparat aber reagiert auf die Durchströmung mit Strychninum nitricum 1 : 1000 nur mit erheblicher Gefäßerweiterung, die schon auftritt, wenn 1 ccm Strychninlösung 1 : 1000 langsam in das Lumen des Zuleitungsschlauches injiziert wird (Kurve 1 und 4).

Versuch vom 19. Dezember 1917.

Durchströmungs-flüssigkeit	Zeit	Tropfenzahl in 1/4 Minute	Bemerkungen
Ringer	10h 34′	45, 48	Rückenmark gründlich zerstört
		52, 52	—
Strychnin. nitric. 1 : 50 000	10h 38′	52, 48	—
		48, 48	—
		48, 48	—
Strychnin. nitric. 1 : 5000	10h 45′	48, 52	—
		48, 48	—
	10h 50′	46, 44	—
		42, 40	—
Strychnin. nitric. 1 : 1000	10h 53′	40, 24	—
		20, 16	—
		12, 12	—
		12, 12	—
		12	Im ganzen Verlauf des Versuches keine Spur von Muskelzuckungen



Kurve 5.

E. Die Wirkung von Cholin.

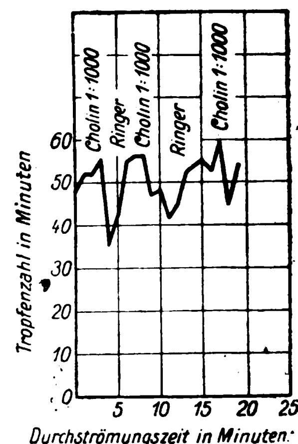
Die Wirkung des Cholins auf die überlebenden Froschgefäße wird verschieden angegeben. Samelson (22) fand entweder geringe Vasokonstriktion oder — bei Verwendung von ganz reinem salzsauren

Cholin — gar keine Wirkung auf das Gefäßlumen, Handovsky und Pick (23) jedoch deutliche Vasodilatation bei einer Konzentration von 1 : 1000 (Cholinum hydrochloricum gelöst in Serum oder Ringer). In unseren (drei) Versuchen war bei Verwendung von reinem synthetischen Cholinum hydrochloricum Merck, 1 : 1000 unmittelbar vor dem Versuche in Ringer gelöst, niemals etwas von einer Vasodilatation zu merken: stets kam es zu einer zwar nicht bedeutenden, jedoch deutlichen Verengerung der Gefäße (Kurve 6).

Im Zustande der »Adrenalinvergiftung« aber erhielten wir mit der gleichen Cholinkonzentration deutliche Gefäßerweiterung (Kurve 7).

Versuch vom 1. März 1918.

Durchströmungs-flüssigkeit	Zeit	Tropfenzahl in Minuten
Ringer	5^h 32′	48
	5^h 33′	52
	5^h 34′	52
Cholin. hydrochloric. 1 : 1000	5^h 35′	55
	5^h 36′	36
	5^h 37′	42
Ringer	5^h 38′	55
	5^h 39′	56
Cholin. hydrochloric. 1 : 1000	5^h 40′	56
	5^h 41′	47
	5^h 42′	48
	5^h 43′	42
	5^h 44′	45
Ringer	5^h 45′	52
	5^h 46′	54
	5^h 47′	55
	5^h 48′	53
Cholin. hydrochloric. 1 : 1000	5^h 49′	59
	5^h 50′	45
	5^h 51′	54

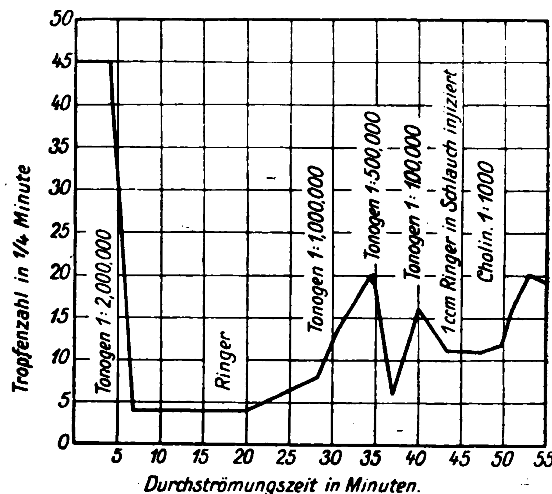


Kurve 6.

Versuch vom 28. Februar 1918.

Durchströmungs-flüssigkeit	Zeit	Tropfenzahl in 1/4 Minute	Bemerkungen
Ringer	11^h	45, 45	—
	11^h 03′	45, 45	—
Tonogen 1 : 2 000 000	11^h 04′	40, 35	—
	11^h 05′	30, 20	—
	11^h 06′	15, 6	—

Durchströmungs-flüssigkeit	Zeit	Tropfenzahl in ¼ Minute	Bemerkungen
Tonogen 1:2 000 000	11h 07′	4, 4	—
	11h 10′	4, 4	—
	11h 15′	4, 4	—
Ringer	11h 17′	4, 4	—
	11h 20′	4	—
	11h 25′	6, 7	—
	11h 28′	8	—
Tonogen 1:1 000 000	11h 29′	10, 11	—
	11h 30′	12, 13	—
	11h 33′	17, 18	—
Tonogen 1:500 000	11h 35′	20, 18	—
	11h 36′	12, 8	—
	11h 37′	6, 8	—
Tonogen 1:100 000	11h 40′	16	—
	11h 41′	15	—
	11h 43′	11, 10	—
	11h 44′	11, 11	1 ccm Ringer injiziert
	11h 47′	11, 12	—
Cholin. hydrochloric. 1:1000	11h 50′	12	—
	11h 51′	13, 16	—
	11h 52′	17, 18	—
	11h 53′	20, 19	—



Kurve 7.

Anmerkung. Der Widerspruch mit den Befunden von Handovsky und Pick dürfte wohl darin begründet sein, daß wir nur ganz frische Froschpräparate verwendeten, während die genannten Autoren vor der Cholindurchleitung das Präparat schon mit anderen Substanzen durchströmt hatten, so daß die Reaktionsfähigkeit der Froschgefäße bereits modifiziert war.

F. Die Wirkung von Strophanthin, Chlorbarium und Nikotin.

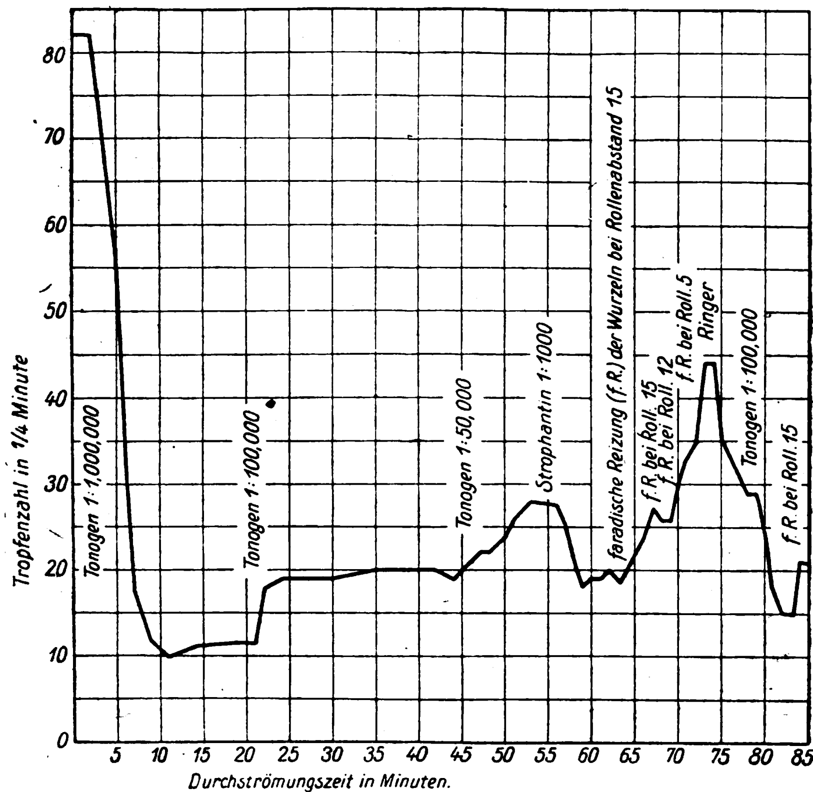
Strophanthin. crystall. (Merck) 1 : 1000 Ringer, Chlorbarium 1 : 1000 und Nikotin 1 : 1000 verengern die Gefäße des Froschpräparates. Die vasokonstriktorische Wirkung dieser Substanzen wird auch durch Adrenalinvergiftung nicht geändert, weder aufgehoben, noch in das Gegenteil verwandelt. Insbesondere erzeugt Nikotin (Nikotinbase 1 : 1000 Ringer) auch dann maximalen Gefäßkrampf, wenn faradische Reizung der Plexusnerven und Strychnin unter dem Einfluß des Adrenalins schon stark dilatierend wirkten (Kurve 1).

Erwähnung verdient, daß die durch Strophanthin erzeugte Vasokonstriktion — am adrenalinvergifteten Präparate — trotz fortdauernden Durchfließens der Strophanthinlösung durch faradische Reizung der Plexusnerven unschwer überwunden werden konnte (Kurve 8), sowie auch, daß die kräftig verengernde Bariumwirkung bei Umschaltung auf Adrenalin 1 : 100000 sofort von starker Gefäßerweiterung abgelöst wurde (Kurve 9). Dies steht im Einklange mit den von Sugimoto (25) am überlebenden Meerschweinchenuterus erhobenen Befunden: auch dort konnte eine durch Chlorbarium erzeugte Kontraktur des Uterus durch Zufügen von Adrenalin zur Barytlösung prompt beseitigt werden.

Versuch vom 2. Januar 1918.

Durchströmungs-flüssigkeit	Zeit	Tropfenzahl in 1/4 Minute	Bemerkungen
Ringer	4h 54′	82, 82	—
Tonogen 1 : 1 000 000	4h 57′		—
	4h 59′	57	—
	5h	33	—
	5h 01′	18	—
	5h 03′	12	—
	5h 05′	10	—
	5h 08′	11	—
	5h 12′	11,5	—
Tonogen 1 : 100 000	5h 15′		—
	5h 16′	18, 18	—
	5h 18′	19, 19	—
	5h 24′	19	—
	5h 29′	20	—
	5h 36′	20	—
	5h 38′	19	—
	5h 39′	20	—
Tonogen 1 : 50 000	5h 41′	22	—
	5h 42′	22, 24	—
	5h 44′	24, 26	—
	5h 45′	26, 26	—
		27, 26	—
	5h 46′	28, 27	—
	5h 47′	28	—

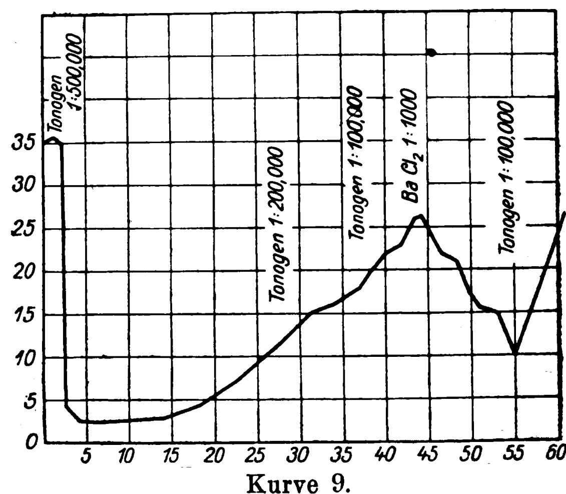
Durchströmungs-flüssigkeit	Zeit	Tropfenzahl in 1/4 Minute	Bemerkungen
Strophanthin 1:1000	5^h 48′	31, 28	—
	5^h 49′	28, 28	—
	5^h 50′	25	—
	5^h 51′	21	—
	5^h 52′	18, 19	—
	5^h 53′	19, 20	—
	5^h 55′	20, 19	—
		24, 24	Farad. Reizung bei Rollenabstand 15 cm
	5^h 58′	26, 27	—
		26, 26	Farad. Reizung bei Rollenabstand 15 cm
		30, 29	» » » » 12 »
		30, 33	» » » » 5 »
	6^h 01′	35, 44	—
		43, 44	—
Ringer	6^h 04′	44, 44	—
Tonogen 1:100000	6^h 07′	35, 31	—
		29, 31	—
	6^h 08′	30, 27	—
	6^h 09′	18, 16	—
		15, 15	—
	6^h 10′	15	—
	6^h 11′	19, 20	Farad. Reizung bei Rollenabstand 15 cm
		20, 21	—



Kurve 8.

Versuch vom 18. Dezember 1917.

Durchströmungs-flüssigkeit	Zeit	Tropfenzahl in 1/4 Minute
Ringer	5h 13′	35, 35,5
	5h 15′	35,5
Tonogen 1:500 000	5h 16′	4,5
		4, 3, 2,5
	5h 20′	2. 2, 2
	5h 27′	3, 3, 3
	5h 32′	3, 4, 5
	5h 36′	5, 6, 7
		8, 9, 9
		10, 10, 11
	5h 42′	12, 12
Tonogen 1:200 000	5h 43′	14, 14, 14,5
	5h 45′	15, 15, 16
	5h 48′	16, 17, 18
		18
Tonogen 100 000	5h 51′	19, 19, 20
	5h 54′	21, 22
	5h 56′	23, 24, 25
		26, 26
$BaCl_2$ 1:1000	5h 58′	27
	6h	27, 25,5, 25
	6h 01′	22, 22, 21
	6h 03′	21, 20, 19
	6h 05′	17, 17, 16
	6h 07′	15, 15, 15
Tonogen 1:100 000	6h 08′	14
	6h 09′	11, 10, 10
		11, 25
	6h 15′	25, 26



Kurve 9.

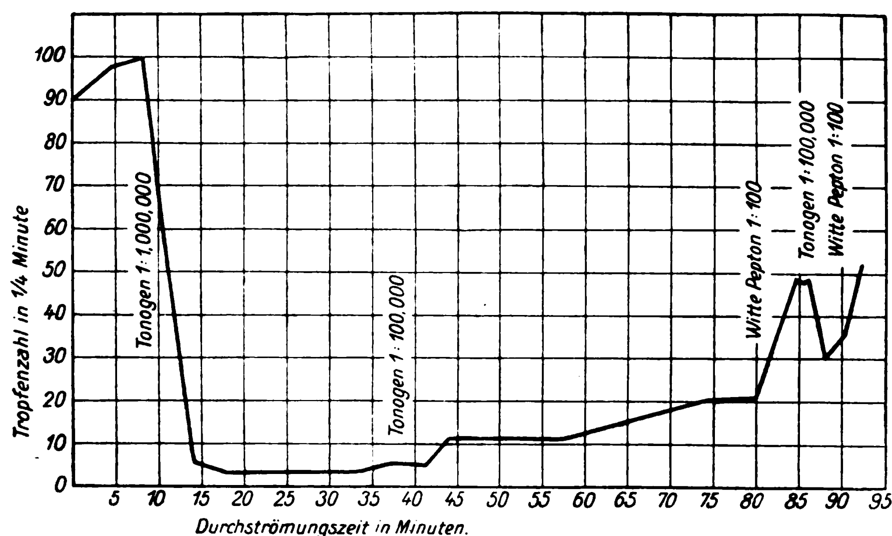
G. Die Wirkung von Witte-Pepton.

Von direkt gefäßerweiternden Substanzen kam bloß Witte-Pepton zur Untersuchung. Nach Handovsky und Pick wirken Lösungen dieser Substanz 1 : 100 stark erweiternd auf die Froschgefäße.

Die »Adrenalinvergiftung« ändert hieran nichts: die vasodilatierende Kraft des Witte-Peptons erscheint auch dann ungeschwächt (Kurve 10).

Versuch vom 29. Dezember 1917.

Durchströmungsflüssigkeit	Zeit	Tropfenzahl in 1/4 Minute
Ringer	5h 13′	90, 90
	5h 20′	95, 100
Tonogen 1 : 1 000 000	5h 21′	100, 84
	5h 23′	70
	5h 27′	6
	5h 30′	3,5
	5h 31′	2,5
	5h 46′	4
	5h 50′	6
Tonogen 1 : 100 000	5h 53′	6
	5h 54′	6
	5h 57′	11
	6h 06′	10, 10
	6h 08′	11
	6h 10′	11
	6h 26′	20
	6h 29′	21
	6h 30′	21, 21
Witte-Pepton 1 : 100	6h 31′	23, 22
	6h 33′	26, 38
	6h 34′	45, 49
	6h 35′	49, 48
Tonogen 1 : 100 000	6h 36′	47, 46
	6h 38′	35, 30
Witte-Pepton 1 : 100	6h 40′	35, 51



Kurve 10.

Zusammenfassung der Ergebnisse.

Unter dem Einfluß längerdauernder Adrenalindurchströmung verlieren die Froschblutgefäße die Eigenschaft auf eine Reihe von sonst vasokonstriktorisch wirksamen Reizen (faradische Reizung des Plexus lumbo-sacralis, Adrenalin, Hypophysinum infundibulare, Cholin, Strychnin) mit der normalen Verengerung ihres Lumens zu reagieren. An Stelle der Vasokonstriktion tritt nach Einwirkung der genannten Reize eine meist ausgiebige Gefäßerweiterung. Es muß daraus geschlossen werden, daß die oben angeführten Erregungen nicht allein die peripheren vasokonstriktorischen, sondern auch die peripheren vasodilatatorischen nervösen Apparate betreffen. De norma überwiegt die Vasokonstriktion, sei es, daß die vasokonstriktorischen Nervenendigungen stärker erregt werden als die dilatatorischen, sei es, daß die dilatatorischen nervösen Apparate überhaupt schwächer ausgebildet sind und bei gleichstarker und gleichzeitiger Erregung beider Arten von Gefäßnervenendigungen von den stärkeren verengernden Gefäßnervenelementen leicht überwunden werden.

Die Hypothese von Cannon und Lyman (20), daß die Blutgefäße von seiten des sympathischen Nervensystems nur einfach innerviert seien, und daß der Ausfall ihrer Reaktion auf irgendeinen Reiz abhänge von dem augenblicklichen Zustande der glatten Muskelzellen, und zwar von dem jeweiligen Ausmaße des in ihnen angesammelten Tonus, muß zurückgewiesen (vgl. das auf S. 35 Gesagte) und an der allgemeinen Annahme einer morphologisch gesonderten sympathischen Doppelinnervation (einer gefäßverengernden und gefäßerweiternden) unbedingt festgehalten werden.

Demnach ist auch die im Zustande der »Adrenalinvergiftung« erscheinende Umkehrung der Wirkung mehrerer bisher als rein vasokonstriktorisch wirkend betrachteter Agenzien analog der Inversion des normalen blutdrucksteigernden Adrenalineffektes durch die von Dale (19) entdeckte Ergotoxinwirkung aufzufassen. Es ist anzunehmen, daß die sympathischen vasokonstriktorischen Nervenendigungen in den Blutgefäßen durch die prolongierte Einwirkung erheblicher Adrenalinmengen ihre Erregbarkeit einbüßen, während jene der peripheren dilatatorischen Nervenelemente erhalten bleibt.

Daß die vasokonstriktorische Wirkung von Strophanthin, Chlorbarium und Nikotin auch nach ausgiebiger Vorbehandlung des Froschpräparates mit Adrenalin erhalten bleibt, ist unseres Erachtens darauf zurückzuführen, daß diese Substanzen entweder rein muskulären Angriffspunkt haben oder — was wahrscheinlicher ist — die Vasokonstriktion sowohl durch Erregung der betreffenden sympathischen

Nervenendigungen als auch der kontraktilen Elemente selbst bewirken. Da wir allen Grund haben, die Wirkung des Adrenalins als rein nervös aufzufassen, ist verständlich, daß pharmakologische Muskelwirkungen durch Adrenalin nicht geändert werden.

Literatur.

1. Fröhlich, A., Zentralbl. f. Physiol. Bd. 23, Nr. 8, 1909 und Bd. 25, Nr. 1, 1911. — 2. Fröhlich, A. und Pick, E. P., Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 71, S. 23, 1912. — 3. Lewandowsky, M., Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1899, S. 360. — 4. Moore, B. und Purington, C. O., Pflügers Arch. f. Physiol. Bd. 81, S. 483, 1900. — 5. Neujean, V., Arch. internat. de pharmacodyn. et de thérap. Bd. 13, S. 45, 1904. — 6. Jackson, Americ. journ. of physiol. Bd. 23, S. 226, 1908. — 7. Ehrmann, R., Deutsche mediz. Wochenschr. 1908, Nr. 18. — 8. Ogawa, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 67, S. 89, 1912. — 9. Burket, J. R., Americ. journ. of physiol, Bd. 30, S. 382, 1912. — 10. Hoskins und Mc Clure, Arch. of intern. medic. Bd. 10, S. 343. 1912. — 11. Bauer, J., Deutsch. Arch. f. klin. Mediz. Bd. 107, S. 39, 1912. — 12. Cyon, zitiert nach Winterberg (13). — 13. Winterberg, H., Die experimentelle Analyse der Herz- und Gefäßmittel. Im Handbuch d. allgem. Pathol. u. Therapie d. Herzens u. d. Gefäße, hg. von v. Jagić. — 14. Bayer, G., Nebenniere und chromaffines System. Im Lehrbuch der Organotherapie, hrsg. von Wagner v. Jauregg und G. Bayer. Thieme, Leipzig 1914. — 15. Elliott, Journ. of physiol. Bd. 32, S. 401, 1905. — 16. Pari, Arch. ital. de Biolog. Bd. 46, S. 209, 1906. — 17. Cannon, W. B. und Lyman, H., Americ. journ. of physiol. Bd. 31, S. 376, 1912/13. — 18. Chiari, R. und Fröhlich, A., Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 64, S. 214, 1911 und Bd. 66, S. 110, 1911. — 19. Dale, H., Journ. of physiol. Bd. 32, 1905; Bd. 34, 1906. — 20. Pearce, R. G., Zeitschr. f. Biol. Bd. 62, S. 242, 1913. — 21. Fröhlich, A. und Pick, E. P., Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 74, S. 107, 1913. — 22. Samelson, S., Ebenda Bd. 66, S. 347, 1911. — 23. Handovsky, H. und Pick, E. P., Ebenda Bd. 71, S. 89, 1913. — 24. Langley, J. N., Journ. of Physiol. Bd. 41, S. 483. — 25. Sugimoto, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 74, S. 27, 1913.

III.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Wien.

Zur Pharmakologie der Wärmenarkose des Kaltblüterherzens.

(Ausgeführt mit Unterstützung der Fürst Liechtenstein-Spende.)

Von

Dr. **Cäsar Amsler** und Prof. Dr. **Ernst P. Pick,**

Assistenten am Institut.

(Mit 10 Kurven.)

Die Erscheinung, daß der Ventrikel des Froschherzens beim Erwärmen auf eine bestimmte Temperatur in völligen diastolischen Stillstand verfällt, um beim Abkühlen seine normale Tätigkeit wieder zu erlangen, ist dem Phänomen der Narkose so sehr ähnlich, daß man sie wohl ohne weiteres als Wärmenarkose des Herzens auffassen darf. Bereits Cl. Bernard (1) hat die durch Wärme am Froschmuskel erzeugte und durch Abkühlung reversible Nervenlähmung als durch Anästhesie bedingt gedeutet, und Hans Meyer (2) hat den beim Erwärmen des ganzen Frosches eintretenden schlafähnlichen Zustand, welcher durch Abkühlen des Tieres reversibel ist, als Wärmenarkose bezeichnet. Wiewohl seit den Untersuchungen von Schelske (3) und Cyon (4) in den 60er Jahren des vorigen Jahrhunderts eine große Literatur über den Einfluß erhöhter Temperatur auf das Froschherz entstanden ist, liegen über die Ursache des in Frage stehenden Wärmestillstandes nicht viele Untersuchungen vor. So faßte Cyon, ausgehend von der Vorstellung, daß plötzliches Erwärmen des Herzens von 20 auf 40° C die nervösen Herzteile reize, den Wärmestillstand als Erregung der vagalen Hemmungsapparate auf. Da jedoch Aristow (5) dieselbe Erscheinung auch am atropinisierten Herzen beobachtete, nahm letzterer an, daß die erhöhte Temperatur die Kontraktionsfähigkeit des Muskels und die Tätigkeit der Nervenzellen des Herzens herabsetzt. Dieselbe Ansicht äußerten Ludwig und Luch-

singer (6), während Stewart (7) aus der Beobachtung, daß die ganglienfreie Herzspitze auf Erwärmen genau so reagiert, wie der ganze Ventrikel, den Schluß zog, daß der Wärmestillstand des Herzens bedingt ist nicht durch Lähmung der motorischen Ganglien, sondern durch Versagen der Muskulatur. Ide (8) nahm als Ursache eine reversible Änderung in der stofflichen Zusammensetzung des Herzmuskels an. Endlich hat Unger (9) beobachtet, daß an dem durch Stanniussche Ligatur zwischen dem Sinus und den Vorhöfen stillgestellten, auf eine bestimmte Temperatur erwärmten und im Bereich des Ventrikels elektrisch gereizten Herzen sich nur der Ventrikel auf den Reiz hin zusammenzog, die Vorhöfe aber in Ruhe verharrten (Unterbrechung der umgekehrten Reizleitung nach Engelmann). Daraus zog er den Schluß, daß der Wärmestillstand auf Schädigung des Reizleitungssystems beruht. Aus diesen Literaturangaben geht hervor, daß die Ursache des Wärmestillstandes von den verschiedenen Autoren ganz verschieden gedeutet, und die Schädigung fast aller Herzqualitäten für das Eintreten desselben verantwortlich gemacht worden ist. Unsere früheren Beobachtungen am lichtempfindlich gemachten Herzen (10) erbrachten den Beweis, daß das Reizleitungssystem für den Lichtschaden am empfindlichsten ist, und es schien uns daher nicht unmöglich, daß der durch Wärmenarkose erzeugte Ventrikelstillstand in erster Linie durch Aufhebung der atrioventrikulären Reizleitung bedingt ist, wie denn von den verschiedenen Herzqualitäten die Reizleitung durch Gifte überhaupt am leichtesten und daher zuerst geschädigt werden zu können scheint. Der Irreversibilität der Lichtschädigung und der völligen Reversibilität der Wärmenarkose kommt hierbei keine prinzipielle Bedeutung zu, da dieser Unterschied nur eine Folge verschiedener Dosierung ist.

Methodik.

Die Methodik unserer Versuche lehnt sich eng an die für unsere frühere Arbeit benützte Versuchsanordnung an und gestaltete sich folgendermaßen: Das nach Straub suspendierte und mit Sauerstoff versehene Froschherz (wir verwendeten fast nur Eskulentenherzen) erwärmten wir in der Weise, daß wir den das Herz umgebenden Wassermantel (s. die Abbildung in unserer eben erwähnten Mitteilung) durch eine Warmwasserschlange aus Glas heizten. Zugleich wurde die das Herz speisende Ringerlösung erwärmt, indem durch eine in die Trichterkanüle eingeführte U-förmig gebogene Glasröhre warmes Wasser floß. Beide Leitungen (Gummischläuche) wurden aus einem Ostwaldschen Warmwasserbad, dessen Inhalt konstant bei 80° C

gehalten war, gespeist. Der Wassermantel wurde fortwährend erwärmt, so daß die Temperatur der das Herz unmittelbar umgebenden Luft eine konstante Höhe von etwa 38° C aufwies. Zur Abkühlung der Ringerlösung diente ein Gefäß mit kaltem Wasser, welches mit der durch das U-Rohr führenden Leitung verbunden war. Sowohl die Temperatur der das Herz umgebenden Luft, wie der Nährlösung ließ sich durch Quetschschrauben leicht regulieren und wurde durch dauernd eingeführte Thermometer gemessen. Die Trichterkanüle und das die Luftwärme messende Thermometer waren in einem flachen Kork befestigt, der seinerseits den Raum innerhalb des Wärmemantels, in welchem das Herz hing, verschloß. Die Herzbewegungen wurden in üblicher Weise auf ein Kymographion übertragen.

Über die den Wärmestillstand auslösende Temperatur.

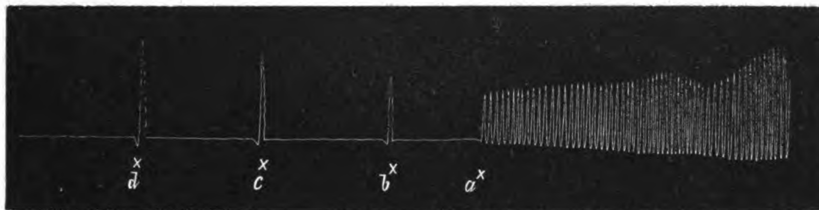
In der Regel entwickelt sich der Stillstand des Herzens derart, daß bei einer bestimmten Temperatur der Nährflüssigkeit, in unseren Fällen fast immer um 38° C herum, der Ventrikel in Diastole stillsteht, während Vorhöfe und Sinus noch mehr oder weniger regelmäßig weiterpulsieren. Hier und da kommt es jedoch vor, daß dabei das ganze Herz aussetzt. Diese Temperatur ist genau dieselbe, bei welcher die Wärmenarkose des ganzen Frosches eintritt. Die Angaben anderer Autoren, daß sich der Wärmestillstand schon bei niedrigerer, oder erst bei höherer Temperatur einstellt (Flatow 11 z. B. beobachtete das Einsetzen des Wärmeschocks zwischen 32 und 35° C, Ide und Aristow bei 50° C), sind durch die Versuchsanordnung begründet und entsprechen nicht den tatsächlichen Verhältnissen. Auffälligerweise liegen die von Straub (12) am glattmuskeligen Aplysienherzen festgestellten Schocktemperaturen über 40°. Stewart beobachtete bei der Schildkröte Ventrikelstillstand bei 49° C, während die Vorhöfe noch unverändert weiterschlugen.

Entwickelt sich der Wärmestillstand beinahe immer bei der angegebenen Temperatur, so braucht die Tätigkeit des Ventrikels beim Abkühlen nicht sofort unterhalb derselben wieder einzusetzen, sondern kann erst bei Temperaturgraden zurückkehren, bei denen ursprünglich noch gar keine wesentlichen Veränderungen der Herztätigkeit beobachtet wurden. Nach Schelske setzt die Herzfunktion erst wieder bei einer Temperatur von 14° C ein, eine Beobachtung, die auch von anderen gemacht worden ist. Zuweilen sahen auch wir, daß sich der Ventrikel erst bei niedrigeren Temperaturgraden wieder erholte. Zumeist jedoch setzte die regelmäßige Tätigkeit zwischen 30 und 35° C wieder ein.

Analyse des Wärmestillstandes.

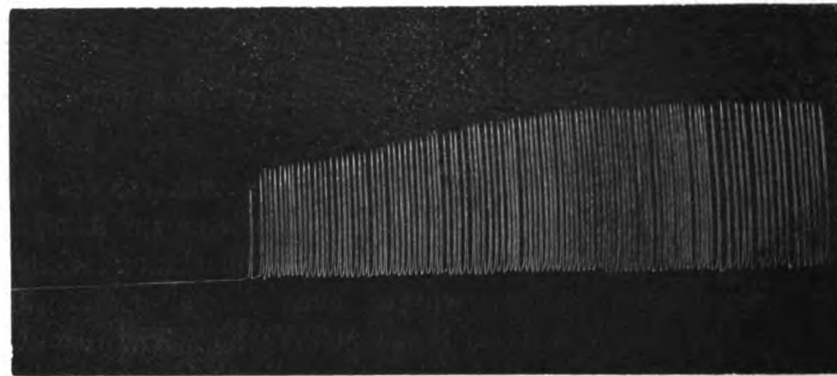
1. Mechanische und elektrische Erregbarkeit des stillstehenden Ventrikels.

Das im folgenden angewandte Verfahren zur Analyse des Wärmestillstandes ist im allgemeinen dasselbe, wie wir es zur Analyse des Lichtschocks anwendeten. Die einfache Beobachtung lehrt, daß in den allermeisten Fällen, wie es auch Unger sah, während des Stillstandes des Ventrikels Sinus und Vorhöfe ihre regelmäßige Schlagfolge mehrminder beibehalten. Diese Erscheinung wies in Analogie zu unsereren Erfahrungen am lichtgeschädigten Herzen von vornherein auf die vorzügliche Beteiligung des Reizleitungssystems an dem Ventrikelstillstand hin. Wie aus Kurve 1 ersichtlich ist, kann

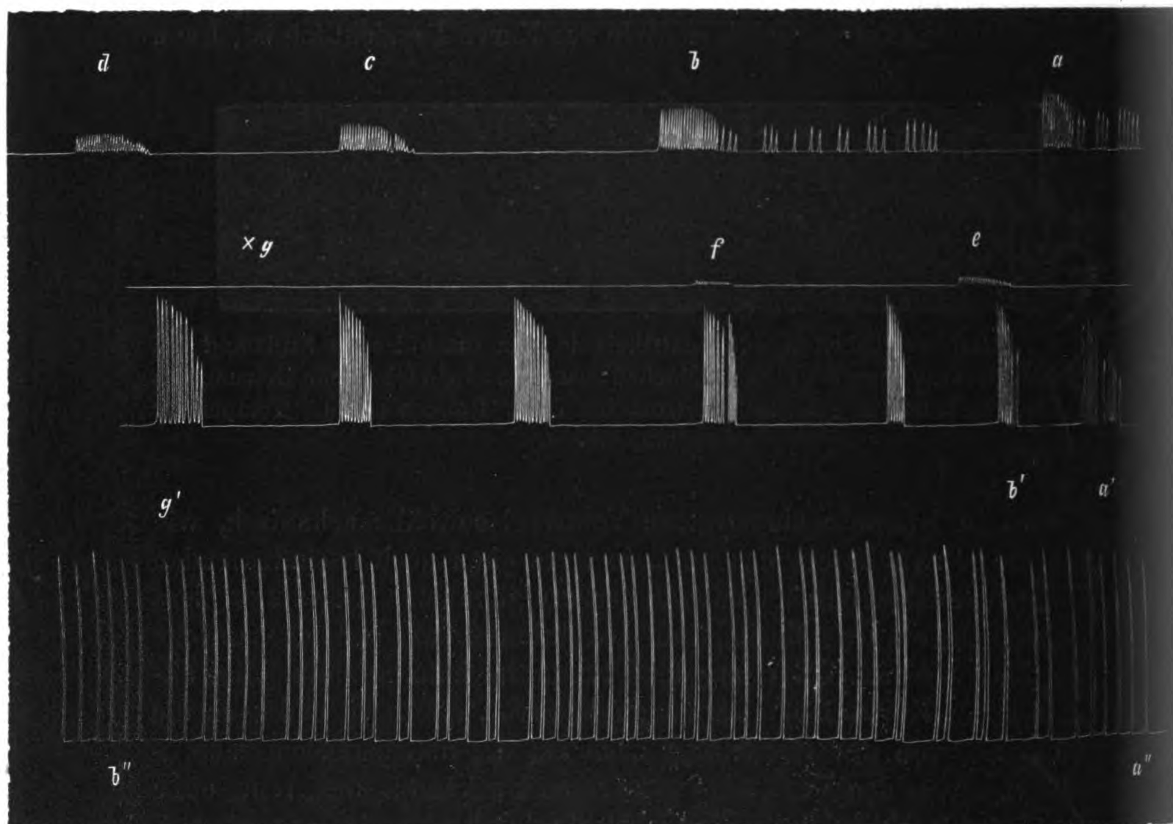


Kurve 1. Bei *a* Eintreten des Ventrikels in den diastolischen Stillstand bei einer Temperatur von 38,5° C. *b* Mechanische, *c* und *d* elektrische Reizung des Ventrikels mit Öffnungsinduktionsstrom bei 5 cm Rollenabstand. Temperatur konstant 38,5° C.

der eben in Diastole eingetretene Ventrikel sowohl mechanisch, wie durch die schwächsten, das normale Herz eben noch beeinflussenden Öffnungsinduktionsschläge unverändert erregbar sein. Allerdings pflegt die Erregbarkeit des Muskels auf Induktionsströme und mechanische Reize ohne weitere Steigerung der Temperatur bald und allmählich abzunehmen (s. Kurve 2b). Daraus geht hervor, daß nach und nach die Schädigung von der Reizleitung auch auf die automatischen motorischen Ganglien des Ventrikels und dessen Muskulatur übergreift, ohne jedoch, was wichtig ist, die Reversibilität durch Abkühlen zu verlieren. Gerade Kurve 2b zeigt, daß ein bis zum Nichtansprechen auf elektrische Reize durch Wärme geschädigter Ventrikel schon beim Abkühlen auf Temperaturen, die noch keine regelmäßige Herztätigkeit auszulösen imstande sind, die elektrische Reizbarkeit völlig wieder erlangt. Daß die Erregbarkeit des stillstehenden Ventrikels nach nicht zu langer Dauer der Erwärmung noch ganz intakt sein kann, zeigt auch die Tatsache, daß ein einziger Induktionsschlag manchmal, bei stets



Kurve 2a. Bei *1*× 38° C, Eintreten des Wärmestillstandes.



Kurve 2b. Kurz vor *a* Anlegen der Stanniusschen Ligatur zwischen Vorhöfen und Ventrikel. Bei *a* und *b* noch deutliche mechanische und elektrische Reizbarkeit bei 5 cm Rollenabstand. (Die mehr auseinanderstehenden Perioden bedeuten die mechanischen, die engen die elektrischen Reize.) Von *c* bis *f* Abnehmen der Reizbarkeit. Bei *g* spricht der Ventrikel weder auf mechanische, noch auf elektrische Reize mehr an. Temperatur konstant 38° C. *a'* bis *g'* Wiederherstellung der mechanischen und elektrischen Reizbarkeit schon bei Temperaturen, die zum Wiedereinsetzen der regulären Ventrikeltätigkeit noch nicht genügen. *a'' b''* Fast völlig normale Ventrikelfunktion auf Zusatz von 2 Tropfen Adrenalin 1 : 1000 unmittelbar nach der Reizung bei *g'*.

gleichbleibender Temperatur, minutenlang dauernde Perioden regelmäßiger Herztätigkeit auszulösen vermag (s. Kurve 3).

2. Über den Wärmestillstand des Stanniusherzens.

Lehren die angeführten Befunde, nämlich die zumeist unveränderte Tätigkeit von Sinus und Vorhöfen bei stillstehendem Ventrikel und die meist unverminderte mechanische und elektrische Reizbarkeit der Kammer, daß die Reizerzeugung und die Ventrikelmuskulatur beim Einsetzen des Wärmeschocks noch so gut wie intakt geblieben sind, während die atrioventrikuläre Reizleitung durch Erwärmung unterbrochen wurde, so beweisen Versuche an Herzen, die nach Einsetzen des Ventrikelstillstandes durch Stanniussche Ligatur an der Atrioventrikulargrenze unterbunden worden waren, daß die autonomen motorischen Kammerzentren im Augenblick der eintretenden Schädigung funktionsfähig geblieben und durch Adrenalin, welches nach Gottlieb (13) hauptsächlich diese Apparate zu erregen vermag, wieder zu nahezu regelmäßiger Tätigkeit zu bringen sind (s. Kurve 2b).

3. Versuche, den Wärmestillstand durch Gifte zu beheben.

Bereits Schelske hatte beobachtet, daß die durch Wärme stillstehende Kammer des Froschherzens bei Vagusreizung wieder zum Schlagen gebracht werden kann, aber erst Stewart (14) hat in einwandfreier Weise gezeigt, daß bei sorgfältigst ausgeführter Vagusreizung der eben in den Wärmestillstand eingetretene Ventrikel für kürzere Zeit in mehr oder weniger regelmäßigen Gang zu setzen ist,



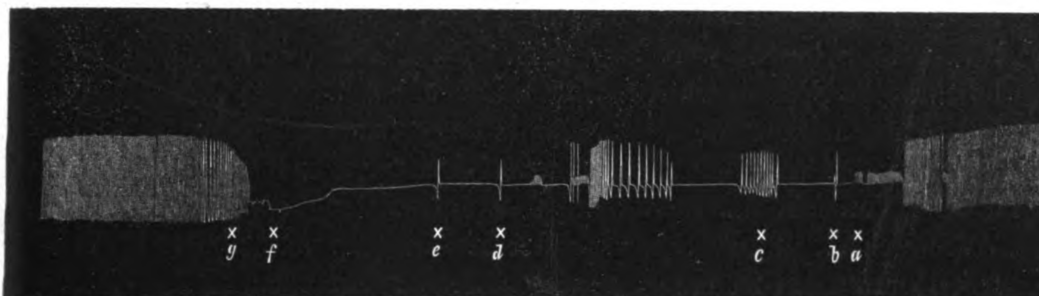
Kurve 3. Bei *a* 39° C, Wärmestillstand der Kammer. Bei *b*, *c* und *d* je ein Öffnungsinduktionsschlag bei 7 cm Rollenabstand. Temperatur bleibt unverändert hoch bei 39° C.

während Sinus und Vorhöfe infolge der Vagusreizung stillstehen, welches Spiel mehrfach wiederholt werden kann. Durch Untersuchungen von Rothberger und Winterberg (15) wissen wir, daß das Unterbleiben des vagalen Hemmungseffektes auf die Kammer bei faradischer Reizung des Vagus unter dem Einfluß der verschiedensten Gifte dadurch bedingt ist, daß bei eingetretener Reizleitungsunterbrechung durch diese Gifte die Kammerautomatie durch Reizung teilweise im Vagus verlaufender Acceleransfasern geweckt wird. Allerdings ist hier zu bemerken, daß Loewi (16) weder am Frosch, noch beim Kaninchen »im Stadium der Vaguslähmung« durch Muskarin und Pilokarpin Kammerautomatie hat hervorrufen können. Schon aus den Versuchen von Schelske und Stewart geht daher unseres Erachtens hervor, daß zur Zeit des begonnenen Wärmestillstandes der Kammer eine funktionelle Unterbrechung zwischen Vorhöfen und Ventrikel bei gleichzeitig erhaltener Reizbarkeit des automatischen motorischen Ventrikelapparates besteht. Es lag daher nahe, zu prüfen, inwieweit Gifte, welche vorwiegend auf die Kammerautomatie einwirken, das in Wärmenarkose diastolisch stillstehende Herz wieder zum Schlagen zu bringen vermögen. Naturgemäß ist bei derartigen Versuchen darauf zu achten, daß einerseits die Muskulatur mechanisch und elektrisch erregbar, andererseits aber der Wärmestillstand doch so ausgeprägt ist, daß er nicht durch spontane Pulsationen, welche einen Effekt der angewandten Gifte vortäuschen könnten, gestört wird. Endlich mußte man sich am Ende jedes Versuches davon überzeugen, ob die Schädigung durch Abkühlung tatsächlich auch reversibel war. Wir prüften Adrenalin, Physostigmin, Atropin, Strophanthin, Spartein und Baryt.

a) Adrenalin.

Seit den Untersuchungen Gottliebs ist bekannt, daß das Adrenalin auf die automatischen motorischen Ventrikelzentren wirkt, und Rothberger und Winterberg (15) zeigten am Elektrokardiogramm des Hundeherzens, daß Adrenalin ähnlich wie Muskarin, Physostigmin, Digitalis und Strychnin in mehrminder ausgeprägter Weise die Kammerautomatie zu erregen vermag. Hierher gehört auch die Beobachtung von F. B. Hofmann (17), daß Adrenalin häufig den von den Vorhöfen abgetrennten Ventrikel des Froschherzens wieder zum Schlagen bringt. Es war daher zu erwarten, daß auch bei einsetzendem Wärmestillstand, falls die automatischen Ventrikelzentren dabei intakt sind, Adrenalin das stillstehende Herz zu einer mehrminder regelmäßigen Schlagfolge erwecken kann. Da dies jedoch von der jeweiligen Erregbarkeit der in Betracht kommenden nervösen Apparate abhängig

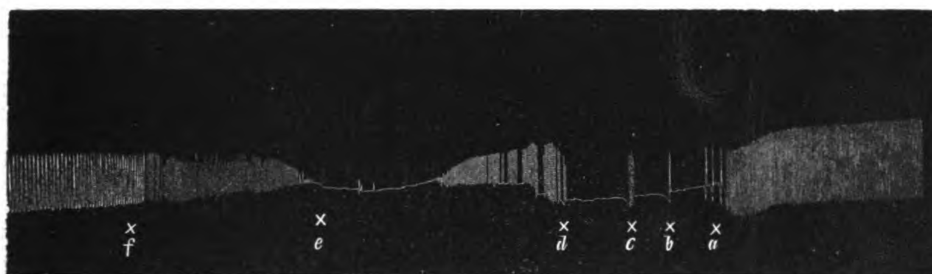
und eine scharfe Abgrenzung der Wärmeschädigung sehr schwer ist, so ist vom Adrenalin nicht in jedem Falle ein sicherer Effekt zu erwarten. Kurve 2b (a''—b'') zeigt, wie der elektrisch gut erregbare Ventrikel auf zwei Tropfen Adrenalin 1 : 1000 in nahezu regelmäßige automatische Schlagfolge zu versetzen ist. Einen ähnlichen Effekt weist Kurve 4 auf.



Kurve 4. Bei *a* 39° C, Wärmestillstand. *b* Mechanische, *c* elektrische Reizung (Induktionsöffnungsschläge bei 6 cm Rollenabstand). Unmittelbar danach 2 Tropfen Adrenalin 1:1000. *d* und *e* Mechanische Reize. Temperatur bisher 39° C. *f* Abkühlung. *g* 32° C.

b) Physostigmin.

Die Wirkung des Physostigmins auf den durch Wärme diastolisch stillgestellten Ventrikel ist der des Adrenalins ganz ähnlich (s. Kurve 5).



Kurve 5. *a* 38° C. Einsetzen des Ventrikelstillstandes. *b* Mechanische Reizung *c* Mehrere Induktionsöffnungsschläge bei 5 cm Rollenabstand. *d* 0,3 Physostigmin 1⁰/₀₀. Temperatur konstant 38° C. Bei *e* Abkühlung. *f* 30° C.

Der Einfluß des Physostigmins auf das Herz wurde von Harnack und Witkowsky (18) durch Erregung der Muskelsubstanz erklärt. Es ist indessen wahrscheinlicher, daß die von uns am durch Wärme stillgestellten Ventrikel beobachtete teilweise Wiederherstellung seiner Funktion durch Physostigmin nicht sowohl durch Steigerung der Erregbarkeit der Muskulatur, als vielmehr durch Einwirkung auf die automatischen Kammerapparate erzielt wurde (vgl. Luchsinger 21).

c) Atropin.

Bekanntlich besteht neben der überwiegenden, den Herzhemmungsapparat lähmenden Atropinwirkung noch eine die motorischen automatischen Apparate des Ventrikels erregende, wie schon Untersuchungen von Boehm (19), Roßbach (20), Luchsinger (21), Langendorf (22) u. a. dargetan haben. So ließen sich z. B. Herzen, die durch Akonitin, Blausäure, Chinin usw., oder durch die Stanniussche Ligatur zum Stillstand gebracht worden waren, wieder, wenn auch nur für eine beschränkte Zeit, durch Atropin zum Schlagen bringen. Die Wirkung des Atropins auf die durch Erwärmung zum Stillstand gebrachte Kammer des Froschherzens geht hervor aus Kurve 6. Man sieht aus diesem Versuch, daß verdünnte Atropinlösungen imstande sind, den Wärmeschock durch Erregung der motorischen automatischen Ventrikelzentren bis zu einem gewissen Grad aufzuheben.

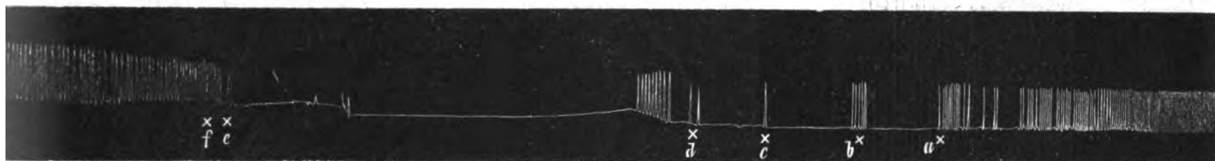


Kurve 6. *a* Wärmestillstand bei 38° C. *b* 0,2 Atropin. sult. 5‰. *c* Abkühlung.

d) Strophanthin und Spartein.

Es wurde bereits in zahlreichen älteren Untersuchungen (Knoll, Cushny, Brandenburg 23) darauf hingewiesen, daß verschiedene Digitalisglykoside die Fähigkeit besitzen, im Verlaufe der Vergiftung die Herzkammer unabhängig von den Vorhöfen zum Schlagen zu bringen. Rothberger und Winterberg (24) haben durch ausgedehnte Versuche an Hundeherzen mittels des Elektrokardiogramms gezeigt, daß das Strophanthin die Reizbildung in den automatischen Ventrikelzentren günstig beeinflussen kann, wenn auch schwächer, als die den Digitalisglykosiden in vielfacher Beziehung so analogen Bariumsalze. Es war daher anzunehmen, daß auch der in Wärmestillstand geratene Ventrikel des Froschherzens durch Strophanthin zu automatischer Tätigkeit angeregt würde. Die von uns mit Strophanthin ausgeführten Versuche lehren, daß in der Tat dieses Glykosid eine, wenn auch geringfügige Wirkung in diesem Sinne ausübt

(Kurve 7). Ganz ähnlich verhält es sich mit Spartein, von welchem allerdings viel größere Dosen nötig sind (vgl. Kurve 8).



Kurve 7. *a* Einsetzen des Wärmestillstandes bei 38° C. *b* Öffnungsinduktionsschläge bei 5 cm Rollenabstand. *c* Mechanischer Reiz. Bei *d* 0,2 Strophanthin 0,1 ‰. *e* Abkühlung. Bei *f* 34° C.



Kurve 8. *a* 38,5° C. *b* Gruppe von Öffnungsinduktionsschlägen bei 7 cm Rollenabstand. *c* Mechanische Reize. Bei *d* 1 ccm 1 ‰iges Spartein. *e* Abkühlung. *f* 32° C.

e) Baryt.

Im Anschluß an anderweitige Untersuchungen über die Einwirkung von Barium auf das stillstehende Herz, welche A. Fröhlich gemeinsam mit dem einen von uns (P.) ausgeführt hat[1]), und die nach Analogie der Experimente von Rothberger und Winterberg (25) die ganz auffallende Empfindlichkeit der automatischen motorischen Kammerzentren für Bariumsalze aufs neue zeigen konnten, haben auch wir an den in Wärmenarkose stillstehenden Herzen untersucht, inwieweit Chlorbarium den Wärmeschock beheben kann. Rothberger und Winterberg fanden bereits nach intravenöser Injektion von 0,5 bis 1 ccm einer 10 %igen Chlorbariumlösung an Hunden die Entwicklung einer spontanen Kammerautomatie. In unseren Versuchen zeigte es sich, daß bereits Mengen von $\frac{1}{100\,000\,000}$ g Chlorbarium eine mehrminder regelmäßige automatische Ventrikeltätigkeit auslösen können (s. Kurve 9), ein Beweis, wie uns scheint, dafür, daß der Wärmestillstand zunächst die automatischen Kammerapparate und die Muskulatur intakt läßt und nur die Reizleitung schädigt. Daraus war zu folgern, daß die Darreichung von Baryt vor dem Wärmestillstand einen gewissen Schutz gegen diesen bilden würde, indem nach Versagen der Reizleitung die Kammerautomatie zur Entfaltung käme und sich

1) Erscheint in diesem Archiv.



Kurve 9. *a* Beginn des Stillstandes bei 39° C. *b* Mechanische und elektrische Reize (Öffnungsinduktionsschläge bei 6 cm Rollenabstand). *c* 3 Tropfen $BaCl_2$ 1 : 10 000 000. Temperatur stets 39° C. Vor *d* Abkühlung. Bei *d* 35° C.



Kurve 10. Bei *a* 4 Tropfen $BaCl_2$ 1 : 100 000. Bei *b* 38,8° C. Temperatur fortwährend um 39° C.

trotz weiter bestehender Erwärmung eine mehrminder regelmäßige Herzfunktion einstellen würde. In den darauf gerichteten Versuchen (Kurve 10) ließ sich nachweisen, daß Temperaturen, die sonst den Wärmeschock auslösen, insofern ohne Einfluß sind, als nach Versagen der Reizleitung unmittelbar die Ventrikelautomatie einsetzt. In der angeführten Kurve ist ersichtlich, daß die auf den Ventrikel fortgeleitete Vorhofstätigkeit aussetzt, und an deren Stelle das unter Barytwirkung stehende Herz automatisch zu schlagen beginnt. Gleichzeitig sieht man eine von dieser, die automatischen Zentren anregenden Barytwirkung scheinbar unabhängige zweite auf die Muskulatur des Ventrikels, indem sich diese der Systole nähert. Hier sei noch daran erinnert, daß bereits Boehm (26) ein Versagen der Vagushemmung nach Einwirkung von Bariumsalzen beobachtet hat und auch sah, daß der Muskarinstillstand durch Baryt definitiv aufgehoben werden kann.

Die vorstehenden, mit Adrenalin, Physostigmin, Atropin, Strophanthin und Spartein, insbesondere aber mit Baryt durchgeführten Versuche lehren, daß der diastolische Wärmestillstand des Herzens den gesamten nervösen und muskulären Ventrikelapparat wenigstens in den ersten Stadien mehrweniger intakt läßt, so daß als Ursache des durch Wärmenarkose bedingten Herzstillstandes in Diastole in erster Linie eine Störung des atrioventrikulären Übergangssystems angenommen werden muß. Es liegt in der Natur der Wärmeschädigung, daß sie sich bei längerer Einwirkung (individuelle Verschiedenheiten der Herzen) nicht scharf auf die Reizleitung allein begrenzen läßt, sondern daß allmählich auch die automatischen motorischen Zentren und die Erregbarkeit der Ventrikelmuskulatur in Mitleidenschaft gezogen werden. Hier und da sieht man endlich, besonders bei Temporarien, daß auch die Reizerzeugung durch die Wärme geschädigt wird, so daß dann der ganze Herzmechanismus außer Funktion gesetzt ist. Hält sich jedoch die Schädigung innerhalb der für die Wärmenarkose gesetzten Grenzen, d. h. also zwischen 38 und 39,5° C, so gelingt es immer, sämtliche Herzfunktionen durch Abkühlen wieder herzustellen. Erster Angriffspunkt der Schädigung und Ursache des diastolischen Ventrikelstillstandes bleibt aber immer das Reizleitungssystem, welches den für die Erwärmung empfindlichsten Teil des Herzapparates darstellt. Die Analyse der Wärmenarkose zeigt zahlreiche Analogien zur Lichtschädigung des isolierten Froschherzens. Auch dort sehen wir den Lichtschock bedingt vor allem durch das Versagen des Überleitungsapparates. Der Hauptunterschied zwischen beiden Schädigungen ist der, daß es sich hier, dem Wesen der Narkose entsprechend, um eine völlig reversible Erscheinung handelt, während die Lichtschädigung so gut wie immer irreversibel bleibt.

Schlußsätze.

1. Der Wärmestillstand des Froschherzens charakterisiert sich durch das diastolische Aussetzen der Kammer, während Sinus und Vorhöfe noch weiterschlagen.

2. Die durch Wärme diastolisch stillgestellte Kammer des intakten sowohl, wie des nach Stannius an der Vorhofkammergrenze eingeschnürten Herzens, bleibt mechanisch und elektrisch erregbar.

3. Der von Schelske und Stewart beobachtete Reizerfolg an der durch Wärme stillgestellten Kammer bei faradischer Reizung des Vagus und Sympathikus beruht auf

Erregung der Kammerautomatie bei aufgehobener Reizleitung.

4. Die Kammerautomatie des durch Wärme stillgestellten Herzens kann in mäßigem Grade angeregt werden durch Adrenalin, Physostigmin, Atropin, Strophanthin und Spartein. In mächtiger Weise dagegen wirkt Baryt. Bereits Dosen von $\frac{1}{100\,000\,000}$ g versetzen den Ventrikel in automatische, mehrminder regelmäßige Tätigkeit. Schon bei nur wenig größeren Dosen zeigt sich neben der Wirkung auf die automatischen Zentren die zur systolischen Kammerstellung führende tonische Wirkung auf die Muskulatur.

5. Es gelingt mitunter, durch vorherige Darreichung geringer Barytdosen den Wärmestillstand hintanzuhalten.

6. Man kann demnach den durch Temperaturerhöhung erzeugten diastolischen Stillstand des isolierten Froschherzens im wesentlichen als Wärmenarkose des atrioventrikulären Reizleitungssystems auffassen.

Literatur.

1. Cl. Bernard, zitiert nach Richet, Dict. de physiologie, III., S. 237 und 253. — 2. H. H. Meyer, Über die Beziehung zwischen den Lipoiden und pharmakologischer Wirkung. Münch. medizin. Wochenschrift Nr. 31, S. 1577, 1909. — 3. Schelske, Über die Veränderungen der Erregbarkeit durch die Wärme. Heidelberg 1860. — 4. Cyon, Über den Einfluß der Temperaturveränderungen auf Zahl, Dauer und Stärke der Herzschläge. Ludwigs Arbeiten S. 256 ff., 1886. — 5. Aristow, Einfluß plötzlichen Temperaturwechsels auf das Herz usw. Du Bois-Reymonds Arch. f. Phys. S. 198, 1879. — 6. Ludwig und Luchsinger, Die Wirksamkeit des Nervus vagus als Funktion der Temperatur. Pflügers Arch. Bd. 25, S. 211. — 7. Stewart, The influence of temperature on the heart etc. Journ. of physiology, XIII., S. 59. — 8. Ide, Wie erklärt sich der Stillstand des übererwärmten Herzens? Du Bois-Reymonds Arch. f. Phys. S. 243, 1892. — 9. Unger, Über den Wärmestillstand des Froschherzens. Pflügers Arch. Bd. 149, S. 364. — 10. Amsler und Pick, Pharmakologische Untersuchungen über die biologische Wirkung des Fluoreszenzlichtes am isolierten Froschherzen. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 82, S. 85. — 11. Flatow, Über den Einfluß der Temperatur auf die Tätigkeit des Froschherzens. Ebenda Bd. 30, S. 363. — 12. Straub, Zur Physiologie des Aplysienherzens. Pflügers Arch. Bd. 86, S. 524. — 13. Gottlieb, Über die Wirkung der Nebennierenextrakte auf Herz und Blutdruck. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 38, S. 99. — 14. Stewart, Einfluß der Herztemperatur auf die Tätigkeit der Hemmungsnerven des Herzens. Zeitschr. f. Biol. Bd. 59. S. 531. — 15. Rothberger und Winterberg, Über scheinbare Vaguslähmung bei Muskarin, Physostigmin und anderen Giften, sowie bei intrakardialer Drucksteigerung. Pflügers Arch. Bd. 132, S. 233. Ferner: Dieselben, Ebenda Bd. 135, S. 559. — 16. Loewi, O., Unter-

suchungen zur Physiologie und Pharmakologie des Herzvagus. III. Mitteilung: Vaguserregbarkeit und Vagusgifte. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 70, S. 351. — 17. Hofmann und Holzinger, Über den Einfluß von Extrasystolen auf die Rhythmik spontan schlagender Herzteile. Zeitschr. f. Biol. Bd. 57, S. 313. — 18. Harnack und Witkowski, Pharmakologische Untersuchungen über Physostigmin und Calabarin. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 5, S. 401. — 19. Boehm, Studien über Herzgifte S. 31, 1871. — 20. Roßbach und Papilsky, Pharmakologische Untersuchungen Bd. 2, S. 129. — 21. Luchsinger, Eine toxikologische Versuchsreihe. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 14, S. 370. — 22. Langendorff, O., Studien über Rhythmik und Automatie des Froschherzens. Du Bois-Reymonds Arch. f. Phys. 1884, Supplementband. Siehe auch Harnack und Hafemann, Pharmakologische Studien am isolierten Froschherzen mit besonderer Berücksichtigung des Atropins und des Kupfers. Daselbst auch die ältere Literatur. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 17, S. 145. — 23. Knoll, Cushny, Brandenburg, zitiert nach Rothberger und Winterberg, Pflügers Arch. Bd. 150, S. 218. — 23. Rothberger und Winterberg, Über den Einfluß von Strophanthin auf die Reizbildungstätigkeit der automatischen Zentren des Herzens. Ebenda Bd. 150, S. 217. — 25. Dieselben, Über die experimentelle Erzeugung extrasystolischer ventrikulärer Tachykardie durch Acceleransreizung (ein Beitrag zur Herzwirkung von Barium und Kalzium). Ebenda Bd. 142, S. 461. — 26. Boehm, Über die Wirkung von Barytsalzen auf den Tierkörper usw. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 3, S. 216.

IV.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Wien.

Beitrag zur Theorie der Narkose[1]).

Von

E. v. Knaffl-Lenz.

(Mit 1 Abbildung.)

Vor fast zwei Dezennien wurde von H. H. Meyer (1) und Overton (2) gezeigt, daß nicht chemische, sondern physikalische Eigenschaften für die Eignung einer Substanz als Narkotikum maßgebend sind. Danach wirken chemisch indifferente Substanzen narkotisch, die in Wasser und Öl bzw. in Lipoiden löslich sind, und zwar nach Maßgabe ihres Löslichkeitsverhältnisses Öl : Wasser. Eine kräftige Stütze fand diese Theorie in den Versuchen H. H. Meyers an Froschlarven, worin er zeigte, daß einige Narkotika im Gegensatz zu den meisten anderen bei niederen Temperaturen in geringerer Konzentration narkotisch wirken als bei höheren, und daß Erniedrigung der Temperatur nur bei diesen Substanzen die Löslichkeit in Öl verhältnismäßig weniger herabsetzt als in Wasser. Die zur Narkose nötige Konzentration der wässerigen Lösung ändert sich also bei verschiedenen Temperaturen gleichsinnig mit dem Teilungskoeffizienten. Erblickt man nun in dieser Lösungsreaktion das Wesen der Narkose (3), so wäre anzunehmen, daß chemisch indifferente Substanzen, die in gleicher Molekularkonzentration in den Zellipoiden gelöst sind, gleich stark narkotisch wirken. Nimmt man nach der Lipoidtheorie die Verteilung des Narkotikums zwischen Öl und Wasser als Maß für die Verteilung zwischen Lipoid und Wasser, so ergibt das Produkt aus der molekularen zur Narkose ausreichenden Konzentration der wässerigen Lösung und dem zwischen Öl und Wasser ermittelten Teilungskoeffizienten die molekulare Konzentration in

---

1) Die Arbeit wurde mit Unterstützung der Fürst Liechtenstein-Spende im Jahre 1916 ausgeführt.

den Lipoiden. In der folgenden Zusammenstellung sind nach Bestimmungen von Overton, H. H. Meyer und nach eigenen die so berechneten molekularen Konzentrationen der Narkotika in den Lipoiden wiedergegeben, welche gleich starke narkotische Wirkung ausüben. Man ersieht daraus, daß ein Teil chemisch nicht näher verwandter Körper sehr gut übereinstimmende Werte ergeben, daß aber im großen und ganzen doch beträchtliche Konzentrationsunterschiede bestehen, wie z. B. zwischen Äthyl- und Methylurethan, oder Äthyl- und Isobutylalkohol oder Äthyläther.

Isobuthylalkohol	0,27	Sulfonal	0,0066
Äthyläther	0,23	Trional	0,0057
Chloroform	0,042	Salizylamid	0,0057
Methylurethan	0,016	Chloralhydrat	0,0044
Äthylalkohol	0,015	Butylchloralhydrat	0,0032
Chloreton	0,014	Äthylurethan	0,0025
Propylalkohol	0,013	Benzamid	0,0025
Diäthylsulfon	0,011	Orthoform	0,0015
Tetronal	0,0072	Bromaldehyd	0,0012

Es ist daher wahrscheinlich, daß die bloße Lösung einer indifferenten Substanz in äquimolekularer Konzentration in den Zellipoiden nicht das Wesentliche für die Narkose sein kann, sondern andere dadurch verursachte Änderungen. Meyer hat nun auf Grund von Versuchen von Chiari (4) die Ansicht ausgesprochen, daß die Aufnahme von Narkoticis eine Erweichung der Lipoide zur Folge habe und die durch vermehrte Durchlässigkeit der Zellen bedingten, geänderten chemischen Wechselwirkungen die Ursache der Narkose sein könnten. Gegen diese Deutung spricht, daß Chiari bei seinen Versuchen an Lebern nur durch große Mengen Äther bei länger dauernder Einwirkung eine Vermehrung der Autolyse bekam. Es sind dies Konzentrationen, die zu einer irreversiblen Änderung führen — zur Cytolyse — und bei der Narkose sicher keine Rolle spielen. Aus einer Reihe später zu erörternden Tatsachen ist es im Gegenteil wahrscheinlich, daß die geringen zur Narkose notwendigen Konzentrationen eine Verdichtung, eine Dehydration der Zellkolloide mit verringerter Durchlässigkeit hervorrufen, während größere das Gegenteil bewirken.

Eine andere Theorie, die mit der Lipoidtheorie nichts gemeinsam hat, wurde von Verworn (5) und seiner Schule aufgestellt. Nach ihr wäre die Narkose eine Erstickung der Zellen, dadurch verursacht, daß Narkotika den Zutritt des Sauerstoffs zu den Zellen verhindern. Mansfeld (6) versuchte diese Theorie mit der Lipoidtheorie in Einklang zu bringen durch den Nachweis, daß die Lös-

lichkeit von Sauerstoff in Öl durch Narkotika verringert wird, welche Befunde sich aber bei einer Nachprüfung als falsch erwiesen (Winterstein 7). Bürker (8) vertrat die Ansicht, daß die Narkotika sich in den Lipoiden lösen und als oxydable Substanzen den Sauerstoff verzehren und dadurch Erstickung hervorrufen. Dagegen läßt sich einwenden, daß Narkotika Substanzen sind, die teilweise leicht (Alkohol), teilweise kaum oxydiert werden können (Petroläther), und daß dann ein Parallelismus zwischen narkotischer Kraft und Oxydationsfähigkeit bestehen müßte, was nicht der Fall ist.

Durch den Nachweis von Warburg (9), daß Narkose auch ohne wesentliche Verminderung des Sauerstoffverbrauchs bei befruchteten Seeigeleiern eintritt und durch die Versuche von Winterstein (10), der zeigte, daß die anoxybiotischen Askariden sich ebenfalls narkotisieren lassen, ist der Nachweis erbracht, daß Oxydationshemmung nicht die Ursache der Narkose, sondern wohl nur eine Folge derselben ist.

In einer Reihe von Arbeiten hat J. Traube (11) gegen die Lipoidtheorie Stellung genommen und eine andere den Narkoticis gemeinsame physikalisch-chemische Eigenschaft, nämlich die Fähigkeit, die Oberflächenspannung herabzusetzen, als das ausschlaggebende Moment für die narkotische Fähigkeit einer Substanz angenommen.

Traube setzt an Stelle der Lipoidlöslichkeit eine andere Kraft, die er Haftdruck nennt. Der Haftdruck ist die Anziehung eines gelösten Stoffes zum Lösungsmittel. Stoffe mit großem Haftdruck erhöhen die Oberflächenspannung des Lösungsmittels, solche mit geringem erniedrigen sie. Nach dem Gesetz von Gibbs-Thomsen konzentrieren sich Substanzen, die die Oberflächenspannung herabsetzen in der Oberfläche, solche, die sie vergrößern im Innern der Flüssigkeit. Da Narkotika Substanzen mit geringem Haftdruck sind, müssen sie sich an der Oberfläche anreichern und hätten daher die größte Möglichkeit rasch in die Zellen einzudringen. Die innere Reibung der gelatinösen Zellwände, die dem Eindringen Widerstand entgegensetzt, wird durch Körper mit geringem Haftdruck verringert, was Traube aus Versuchen schließt, in denen er zeigt, daß diese Stoffe symbat zu ihrer narkotischen Kraft die Gelbildung verlangsamen und Quellung befördern[1]). Andererseits nimmt Traube auf

1) Damit steht die bekannte Tatsache in Widerspruch, wonach vom Muskel oder von der Gehirnsubstanz, auf die Ätherdämpfe einwirken, Flüssigkeit ausgepreßt wird. Aus eigenen Versuchen an Gelatinegelen (s. im experimentellen Teil) geht hervor, daß wasserlösliche flüchtige Narkotika vom Gel aufgenommen werden und Entquellung bewirken.

Grund von Versuchen von Moore und Roaf (12), Warburg und Wiesel (13) an, daß die Narkotika nicht nur auf die Lipoide, sondern vor allem auf die Zellproteide nach Maßgabe ihres Haftdruckes fällend und aggregierend wirken. Schließlich sollen die Hemmungen der Enzymwirkungen durch Narkotika auf der Schaffung »toter Räume« im Sinne Liebreichs beruhen, d. h. mit anderen Worten, daß die an den kolloiden Enzymen adsorbierten Narkotika die reagierenden Stoffe verdrängen und dadurch räumlich trennen. Auf Grund dieser Anschauungen und Tatsachen wird der Schluß gezogen, daß die Lipoidlöslichkeit einer Substanz für das Eindringen in die Zelle nicht maßgebend und für die Narkose unwesentlich sei. Das Ausschlaggebende sei die Oberflächenaktivität, die Lipoidlöslichkeit sei nur eine nebensächliche Begleiterscheinung. Diese Auffassung wird noch gestützt durch den Hinweis, daß bei Zymasegärung mittels lipoidfreier Hefe sich dieselbe Hemmungswirkung durch Narkotika ergebe wie mit lipoidhältiger und daß auch in völlig lipoidfreien Medien lipoidlösliche Stoffe verlangsamende oder hemmende Wirkung ausüben (Natriumsulfitoxydation, Oxydation des Zinnchlorürs u. a. m.). Die Lipoide würden demnach bei der Narkose keine Rolle spielen. Es wird an Stelle der Lipoidtheorie eine Theorie des Haftdruckes gesetzt, unter Zuhilfenahme der Theorie von Verworn und älterer Ansichten Cl. Bernards (14) und Richets (15) und der Befunde von Warburg. Die Theorie besagt also, daß die Narkotika Substanzen von geringem Haftdruck seien, infolgedessen leicht und rasch in die Zellen diosmieren, die Zellkolloide aggregieren und ihre Löslichkeit verringern, wodurch chemische Vorgänge, in erster Linie Oxydationsvorgänge gehemmt werden. Durch Absorption der Narkotika an den Grenzflächen wird der »tote Raum« im Sinne Liebreichs vergrößert, wodurch die elektrischen Kontaktpotentiale verringert werden. Dies seien die Ursachen desjenigen Zustandes, welcher als Narkose bezeichnet wird.

Aus diesen Ausführungen ersieht man, daß Traube versucht, die physikalischen Vorgänge zu präzisieren, die zu dem Zustande der Narkose führen mit Hilfe einer Theorie, bei welcher Lipoide keine wesentliche Rolle spielen. Die Einwände gegen die Lipoidtheorie können jedoch nicht als stichhaltig anerkannt werden. Wenn Traube zur Stütze seiner Auffassung anführt, daß lipoidfreie Fermente und anorganische Reaktionen ebenfalls durch Narkotika gehemmt werden, so versteht er eben unter Narkose etwas anderes als die Biologen. Diesen Einwand gegen die Lipoidtheorie kann man unmöglich gelten lassen, wenn man an der bei Biologen üblichen

Definition festhält. Die Ausflockung der Fermente durch Narkotika und die dadurch bedingte Hemmung in ihrer Wirkung, die Traube ebenfalls als wichtiges Moment für die Narkose betrachtet, tritt erst in wesentlich höheren Konzentrationen auf (Warburg und Wiesel 13, Batelli und Stern 16) als denen, die zur Narkose erforderlich sind. Außerdem ist durch die Arbeiten von Warburg, Loeb und Wasteneys (17), wie schon früher erwähnt, gezeigt worden, daß die Narkose nicht mit einer Hemmung der Oxydationsvorgänge verbunden sein muß. Auch die Annahme Traubes, daß die oberflächenaktiven Stoffe entsprechend ihrer narkotischen Wirkung einerseits die Gelbildung verlangsamen und Quellung befördern, andererseits auf Kolloide fällend und aggregierend wirken, ist schwer verständlich. Es könnte dies wohl nur bei verschiedenen Konzentrationen möglich sein.

Gemäß der Theorie des Haftdruckes würde eine oberflächenaktive Substanz aus der Phase mit geringerem Haftdruck in die mit größerem Haftdruck rasch diosmieren. Narkotika besitzen in wässeriger Lösung geringen, in Ölen und Lipoiden großen Haftdruck (Bubanović 18). Aus einer wässerigen Lösung können sie in die wässerige Phase einer Zelle so lange eindringen, bis die Haftdrucke gleich sind, was bei gleicher Innen- und Außenkonzentration erreicht wäre. Eine Anreicherung wäre dann nicht möglich. Hingegen könnten sie in die lipoide Phase, wo sie großen Haftdruck besitzen, in wesentlich höherer Konzentration diosmieren. Es ergibt sich daraus, daß der Haftdruck in diesem Falle nur ein Synonym für die sonst übliche Bezeichnung Löslichkeit ist und daß die Narkotika auch nach der Haftdrucktheorie sich in der lipoiden Phase der Zelle anreichern müssen. Fassen wir das Zellprotoplasma der Hauptsache nach als ein kolloidales Gemenge von Proteinen und Lipoiden auf, so kann eine Anreicherung der Narkotika in der Oberfläche der lipoiden Teilchen nicht stattfinden, da die Oberflächenspannung derselben nicht herabgesetzt wird. Es wird daher in diesen Teilchen, in denen sich die Hauptmenge der Narkotika befindet nicht zur Schaffung »toter Räume« kommen, möglicherweise aber an den nicht lipoiden Teilen.

Traube stützt seine Theorie hauptsächlich mit dem Hinweis, daß auf Grund der zahlreichen Oberflächenspannungsbestimmungen wässeriger Lösungen gegen Luft die Beziehungen zwischen Oberflächenspannung und narkotischer Wirkung unverkennbar größer seien als diejenigen zwischen narkotischer Wirkung und Fettlöslichkeit (Verteilungskoeffizienten). Eine der Hauptstützen für die Lipoidtheorie ist die bereits früher erwähnte Beobachtung H. H. Meyers

über den Zusammenhang zwischen narkotischer Kraft, Teilungskoeffizienten und Temperatur. Bei der Annahme, daß die Oberflächenaktivität das Entscheidende für die narkotische Wirkung ist, müßte sich hierbei dieselbe Gesetzmäßigkeit finden. In der folgenden Tabelle sind die Verhältniszahlen der stalagmometrisch bestimmten Tropfengewichte der 0,01 n-Narkotikalösungen durch die Tropfengewichte von destilliertem Wasser gegen Luft und Paraffin, ferner die Teilungskoeffizienten Öl durch Wasser, die narkotischen Grenzkonzentrationen für Froschlarven und die daraus berechneten molekularen Konzentrationen in den Lipoiden bei 10, 20 und 30° wieder-

Lösung	Temperatur	*a*	*b*	*c*	*d*	*e*
Benzamid	10°	0,9917	0,9034	0,47	0,00625	0,00294
	20°	0,9875	0,9200	0,38	0,00667	0,00254
	30°	0,9858	0,9416	0,35	0,00710	0,00249
Salizylamid	10°	0,9803	0,8379	3,06	0,00143	0,00438
	20°	0,9868	0,8865	2,87	0,0020	0,00574
	30°	0,9849	0,8950	2,65	0,0025	0,00662
Chloreton	10°	0,8587	0,7175	16,27	0,00133	0,02164
	20°	0,8571	0,7482	22,75	0,000769	0,0175
	30°	0,8551	0,7580	30,67	0,0005	0,0158
Orthoform	10°	0,9877	0,8000	1,98	0,00125	0,00248
	20°	0,9814	0,8157	1,77	0,000833	0,00147
	30°	0,9890	0,8292	1,59	0,00067	0,00107
Diäthylsulfon	10°	0,9900	0,9478	0,11	0,1	0,0110
	20°	0,9877	0,9682	0,11	0,1	0,0110
	30°	0,9909	0,9686	0,12	0,04	0,0048
Äthylurethan	10°	0,9926	—	0,084	0,04	0,00336
	20°	0,9913	—	0,10	0,033	0,00333
	30°	0,9914	—	0,10	0,0286	0,00286
Coffein. pur.	10°	0,9889	0,8384	0,068	keine Narkose	—
	20°	0,9918	0,8820	0,074		—
	30°	0,9902	0,8816	0,077		—

a Quotient der Tropfengewichte Lösung durch Tropfengewichte von destilliertem Wasser gegen Luft.
b Quotient der Tropfengewichte Lösung durch Tropfengewichte von destilliertem Wasser gegen Paraffin.
c Teilungskoeffizient Öl durch Wasser.
d Narkotische Grenzkonzentration der wässerigen Lösung.
e Die aus *c* und *d* berechnete Konzentration in den Lipoiden.

Die Versuche sind im experimentellen Teil wiedergegeben.

gegeben. Die Traubesche Theorie setzt voraus, daß die Oberflächenspannung Lösung : Luft auch ein Maß ist für die Oberflächenspannung Lösung : Zellprotoplasma. Da solche Bestimmungen unausführbar sind, wurde untersucht, ob die Oberflächenspannungswerte Lösung : Luft denen Lösung : Flüssigkeit symbat verlaufen. Olivenöl eignete sich wegen seiner leichten Veränderlichkeit (Oxydation, Verseifung) für längere Versuchsreihen nicht, jedoch war es möglich, gegen Paraffinum liquidum eine Reihe von gut vergleichbaren Bestimmungen auszuführen, aus denen hervorgeht, daß die Oberflächenspannung Lösung : Luft bei Änderung der Temperatur der Oberflächenspannung Lösung : Flüssigkeit nicht symbat verläuft.

Aus dieser Tabelle ersieht man, daß die relative Herabsetzung der Oberflächenspannung gegen Luft im Vergleich zu Paraffin bei Änderung der Temperatur nicht gleichsinnig erfolgt; so ist die Herabsetzung bei Benzamid in der Kälte gegen Luft geringer als in der Wärme, während es sich gegen Paraffin umgekehrt verhält. Den narkotischen Werten würden die Paraffinwerte entsprechen. Bei Salizylamid verlaufen die Werte gegen Luft und Paraffin gleichsinnig mit Änderung der Temperatur. Es ist auch die Herabsetzung in der Kälte stärker als in der Wärme, entsprechend der stärkeren narkotischen Wirkung bei niederen Temperaturen, wie es auch der Teilungskoeffizient zum Ausdruck bringt. Bei Chloreton hingegen nimmt die relative Herabsetzung der Oberflächenspannung gegen Luft mit steigender Temperatur ein wenig zu, gegen Paraffin jedoch bedeutend ab, die narkotische Wirkung wie die Werte Teilungskoeffizienten nehmen jedoch mit steigender Temperatur bedeutend zu. Bei Orthoform ist die Herabsetzung gegen Luft bei 20° am stärksten, bei 10° ein wenig stärker als bei 30°. Auch hier ist die Herabsetzung gegen Paraffin bei niederen Temperaturen stärker, obwohl die narkotische Wirkung mit der Temperatur bedeutend zunimmt. Bei Diäthylsulfon sind die Luftwerte bei verschiedenen Temperaturen ungefähr gleich, während die Paraffinwerte zwischen 10 und 20° einen beträchtlichen Unterschied aufweisen. Coffein müßte nach den Kapillaritätswerten eine kräftige narkotische Wirkung ausüben, nicht aber nach denen des Teilungskoeffizienten. Die relative Herabsetzung der Oberflächenspannung der narkotischen Lösungen gegen Paraffin nimmt in allen Fällen mit steigender Temperatur ab, obwohl die narkotische Wirkung mit Ausnahme des Benz- und Salizylamids mit der Temperatur bedeutend zunimmt. Bei den Werten gegen Luft ist eine Gesetzmäßigkeit nicht zu finden. Im allgemeinen sieht man jedoch, daß mit Ausnahme des Coffeins, die Substanzen, welche die Oberflächen-

spannung am stärksten herabsetzen, auch am stärksten narkotisieren. Eine strenge Proportionalität zwischen diesen Größen besteht jedoch nicht.

Wenn wir die Teilungskoeffizienten bei verschiedenen Temperaturen betrachten, so finden wir, daß sie mit Ausnahme derer des Orthoforms mit der narkotischen Kraft gleichsinnig verlaufen. Aber auch hier sehen wir, daß die Löslichkeit der Wirkungsstärke nicht streng proportinal ist. Orthoform hat einen kleineren Teilungskoeffizienten wie Salizylamid trotz wesentlich stärkerer Wirkung. Chloreton wirkt nur wenig stärker als Orthoform, obwohl sein Teilungskoeffizient ungefähr 10 mal größer ist. Diese Inkongruenz ist möglicherweise auf die mangelhafte Versuchsanordnung zurückzuführen. Als narkotische Grenzkonzentration einer Lösung wurde diejenige angenommen, in welcher an Froschlarven, die längere Zeit darin verweilt hatten, Reflexe durch Kneifen in den Schwanz nicht mehr auslösbar waren. Bei dieser Versuchsanordnung kann eine periphere Anästhesie den Eintritt einer zentralen Narkose vortäuschen. Da Orthoform ein gutes Lokalanästhetikum ist, könnte die als Kriterium benutzte Aufhebung der Reflexe nicht durch zentrale Narkose, sondern durch periphere Anästhesie bedingt sein. Es können daher die für Orthoform ermittelten Werte nur mit Einschränkung verwendet werden.

Diese Zusammenstellung zeigt, daß die Werte der Oberflächenspannungsänderungen sowohl gegen Luft als auch gegen Paraffin bei verschiedenen Temperaturen der narkotischen Kraft nicht symbat verlaufen, während die Teilungskoeffizienten damit weitaus besser in Einklang zu bringen sind. Man kann daher kaum behaupten, daß die Beziehungen zwischen Oberflächenspannung und narkotischer Kraft größer seien, als die zwischen narkotischer Wirkung und Fettlöslichkeit.

Die Einwände Traubes gegen die Lipoidtheorie sind daher nicht gerechtfertigt. Es muß im Gegenteil auch nach der Haftdrucktheorie angenommen werden, daß Körper mit geringem Haftdruck nur dann in größerer Konzentration in die Zellen eindringen können, wenn sie in denselben in ein Medium gelangen, wo sie großen Haftdruck besitzen, und das ist die lipoide Phase. Die Haftdrucktheorie ist daher eher eine Stütze für als ein Beweis gegen die Lipoidtheorie.

In neuerer Zeit wurde eine kolloidchemische Erklärung der der Narkose hauptsächlich von Lillie (19), Höber (20) und Winterstein (21) gegeben, die ebenfalls eine Beteiligung der Lipoide nicht nötig macht. Auf Grund des Nernstschen (22) Erregungsgesetzes und der Bernsteinschen (23) Membrantheorie, wonach Membranen der

Sitz bioelektrischer Ströme sind, hervorgerufen durch die verschiedene Wanderungsgeschwindigkeit der Ionen durch eine Membran, wird der Erregungsvorgang durch erhöhte, der narkotische Zustand durch verminderte Permeabilität der Zellmembran erklärt. Es müssen daher alle Substanzen, welche die Durchlässigkeit der Zellmembran vermindern, die Erregbarkeit herabsetzen, bzw. aufheben. Alcock (24) hat als erster die Ansicht ausgesprochen, daß Narkotika die Zellpermeabilität verändern und faßte die Narkose als Folge einer erhöhten Durchlässigkeit, einer Aufhebung der Semipermeabilität auf. Höber kam auf Grund seiner Beobachtungen, daß die durch örtliche Einwirkung von verschiedenen Salzen auf den Muskel bedingten »Salzruheströme« durch Narkotika aufgehoben werden, ferner daß die durch Kalisalze histologisch nachweisbare Auflockerung der Nervensubstanz durch Narkotika verhindert wird, zu dem Schlusse, daß Erregung und Narkose durch kolloidale Zustandsänderung der Membran bedingt sei. Weitere Untersuchungen führten ihn zu derselben Auffassung wie Lillie (Versuche an Arenicolalarven und Seesterneiern), daß das Wesen des Erregungsvorganges in einer erhöhten, das der Narkose in einer verminderten Durchlässigkeit zu suchen sei. Beweise für eine tatsächliche Verminderung der Permeabilität durch Narkotika bei geringer und einer Erhöhung derselben bei stärkerer Konzentration wurden von Lepeschkin (25) an den Zellen von Tradescandia discolor erbracht, ebenso von McClendon (26) an Funduluseiern. Auch die Beobachtung von Osterhout (27) an Laminariascheiben und die von Höber an roten Blutkörperchen, nach welcher geringe Konzentrationen der Narkotika die elektrische Leitfähigkeit erniedrigen, große erhöhen, kann im Sinne einer solchen Permeabilitätsänderung aufgefaßt werden. Loewe (28) hat diese Änderungen der Leitfähigkeit durch Narkotika auch an künstlichen Lipoidmembranen nachgewiesen. Ferner sprechen auch die Versuche von Arrhenius und Bubanović (29) für eine derartige Beeinflussung, wonach eine Reihe von Substanzen mit narkotischer Wirkung die durch Hypotonie verursachte Hämolyse in geringen Konzentrationen hemmen, in größeren steigern. Diese Erscheinung wurde von mir (30) auf die entquellende bzw. quellungshemmende Wirkung der Narkotika auf die Zellkolloide zurückführt. Damit dürfte auch eine Erklärung für die Befunde von Winterstein gegeben sein, welcher zeigte, daß die Gewichtszunahme von Froschsartorien in hypotonischen Lösungen durch geringe Mengen von Alkohol bedeutend vermindert wird, ferner daß die Permeabilität von Muskelmembranen bei Gegenwart von wenig Narkotikum reversibel vermindert, dagegen bei Gegen-

wart von viel Narkotikum irreversibel erhöht wird. Daß die Permeabilität besonders für Wasser geändert wird, spricht auch dafür, daß der Quellungszustand des Protoplasmas hierbei eine wesentliche Rolle spielt.

Danach wäre also die Narkose aufzufassen als eine durch reversible Permeabilitätsverminderung verursachte Verringerung oder Aufhebung der Erregungsleitung. Diese Permeabilitätsherabsetzung könnte durch Überschichtung der als Membran fungierenden Zellkolloide durch Narkotika und Verdrängung der elektromotorisch wirksamen Ionen bedingt sein. Sie könnte aber auch erklärt werden durch Verdichtung der Kolloide, hervorgerufen durch Entquellung derselben. Die irreversible Permeabilitätssteigerung bei höheren Konzentrationen wäre danach verursacht durch Lösung der lipoiden und Ausflockung der proteinen Kolloide. Das anfängliche Erregungsstadium bei der Narkose, das nach dieser Auffassung auf einer Permeabilitätssteigerung beruhen müßte, bleibt vorläufig schwer verständlich. Möglicherweise entspricht der Entquellungsvorgang und die damit verbundene Flüssigkeitsströmung selbst diesem Stadium.

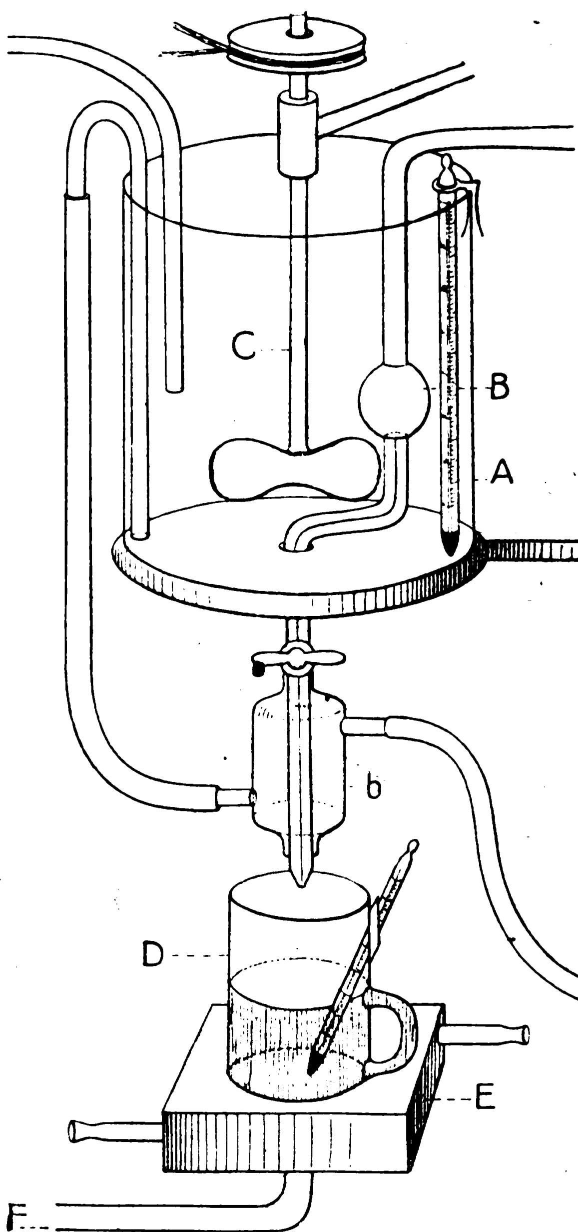
Diese »Theorie« bedeutet einen Fortschritt über die Lipoidtheorie hinaus, insofern sie die Aufhebung der Erregung durch Narkotika physikalisch verständlich macht, während die letztere uns nur den Zusammenhang zwischen Wirkungsstärke und physikalischen Eigenschaften klarlegt. Die kolloidchemische Deutung wird auch vielleicht durch weitere Untersuchungen imstande sein, die narkotische Wirkung nichtlipoidlöslicher Stoffe, wie z. B. der Magnesiumsalze, dem Verständnis näher zu bringen. Aus den Versuchen von Stranski (31) ist zu entnehmen, daß isotonische Magnesiumchloridlösung Gehirnemulsionen bis zu 20 % zur Entquellung bringt, während isotonische Kochsalzlösung die Quellung ein wenig steigert. Da aber Kalziumsalze ebenfalls entquellend wirken, wenn auch bedeutend schwächer, so bleibt die antagonistische Wirkung auch von diesem Gesichtspunkt aus nicht verständlich.

Die Berechtigung für die kolloidchemische Deutung der Narkose wird erst dann erwiesen sein, wenn die Beziehungen zwischen Entquellungsfähigkeit, Herabsetzung der Permeabilität und Leitfähigkeit einerseits und der narkotischen Kraft andererseits quantitativ festgestellt sind. Bis dahin kann sie nur als Hypothese und nicht als Theorie bezeichnet werden. Ob die Lipoide einen wesentlichen Anteil an dem Zustandekommen der Narkose haben — was ja nach den engen Beziehungen zwischen Lipoidlöslichkeit und narkotischer Kraft wahrscheinlich ist —, wird dann davon abhängen, ob

die oben erwähnten Veränderungen in den narkotisch wirkenden Konzentrationen vorwiegend an den lipoiden oder an den proteinen Zellkolloiden vor sich gehen.

Experimenteller Teil.

Die Bestimmungen der Oberflächenspannungen wurden durch Wägen der aus einem Stalagmometer fallenden Tropfen bestimmt.



A Becherglas mit durchbohrtem Boden. *B* Stalagmometer. *C* Rührer. *D* Wägegläschen für Paraffin. *E* Blechbüchse. *F* Arm des Stativs, mit Zahnbetrieb. *b* Kühler.

Da die Bestimmungen bei verschiedenen Temperaturen (10, 20 und 30°) ausgeführt wurden, wurde dem Apparat die aus der Abbildung ersichtliche Form gegeben.

Der Apparat bestand aus einem mit Rührer und mit Wasserzu- und -ablauf montiertem Becherglas, durch dessen Boden ein Stalagmometer durchgeführt war. Das Ende bestand nicht wie bei dem von Traube angegebenen aus einer Platte, sondern war spitz zugeschliffen. Der aus dem Becherglas ragende Teil trug einen Hahn und darunter einen kleinen Kühler, der mit dem Wasser des Becherglases gespeist wurde. Dadurch war es möglich, die Temperatur der Lösung bis zum Ausfluß konstant zu halten. Für die Bestimmungen gegen Paraffin wurde ein mit Thermometer versehenes Wägegläschen benützt, das auf einer durch Wasser durchströmten Blechbüchse stand und mit Hilfe eines Zahnradstatives gehoben und gesenkt werden konnte.

Die Bestimmungen gegen Luft wurden in einem auf 20° gehaltenem Raume vorgenommen. Die in der Tabelle angeführten Zahlen bedeuten das Gewicht von 10 Tropfen Lösung, die in etwa 40 Sekunden abtropften. Die Temperatur der Tropfen selbst, der auf 10 bzw. 30° gebrachten Lösungen, dürfte durch Wärmeaufnahme bzw. -abgabe eine kleine Änderung erfahren, die aber vernachlässigt werden kann, da alle Versuche unter den gleichen Bedingungen durchgeführt wurden. Sämtliche Lösungen waren 0,01 n.

Bestimmungen gegen Luft.

Destilliertes Wasser.

	10°	20°	30°
	0,4314	0,4245	0,4164
	0,4313	0,4244	0,4171
	0,4310	0,4240	0,4170
	0,4310	0,4239	0,4169
	0,4309	—	0,4170
Durchschnittsgewicht	0,4311	0,4242	0,4169

Benzamid.

	10°	20°	30°
	0,4286	0,4189	0,4110
	0,4288	0,4190	0,4110
	0,4286	0,4185	0,4108
	0,4283	0,4191	0,4111
	0,4284	0,4192	—
Durchschnittsgewicht	0,4285	0,1489	0,4110
Tropfengewicht Lösung/Wasser	0,9917	0,9875	0,9858

Salizylamid.

	10°	20°	30°
	0,4226	0,4189	0,4109
	0,4227	0,4185	0,4104
	0,4224	0,4183	0,4109
	0,4227	0,4190	0,4101
	0,4225	0,4185	0,4105
		0,4182	0,4106
Durchschnittsgewicht	0,4226	0,4186	0,4106
Tropfengewicht Lösung/Wasser	0,9803	0,9868	0,9849

Chloreton.

	10°	20°	30°
	0,3697	0,3633	0,3565
	0,3705	0,3637	0,3566
	0,3708	0,3640	0,3560
	0,3703	0,3634	0,3568
	0,3698	0,3630	0,3564
Durchschnittsgewicht	0,3702	0,3636	0,3565
Tropfengewicht Lösung/Wasser	0,8587	0,8571	0,8551

Eine 0,005 n-Chloretonlösung gab folgende Werte:

	10°	20°	30°
Durchschnittsgewicht	0,3972	0,3889	0,3823
Tropfengewicht Lösung/Wasser	0,9214	0,9168	0,9171

Diäthylsulfon.

	10°	20°	30°
	0,4267	0,4193	0,4127
	0,4265	0,4191	0,4129
	0,4272	0,4188	0,4134
	0,4269	0,4192	0,4130
	0,4268	0,4189	0,4134
Durchschnittsgewicht	0,4268	0,4190	0,4131
Tropfengewicht Lösung/Wasser	0,9900	0,9877	0,9909

Äthylurethan.

	10°	20°	30°
	0,4281	0,4204	0,4136
	0,4295	0,4207	0,4130
	0,4268	0,4204	0,4137
	0,4286	0,4204	0,4137
	0,4269	0,4206	0,4132
	0,4293	0,4207	0,4130
	0,4269	—	—
	0,4281	—	—
	0,4262	—	—
	0,4290	—	—
Durchschnittsgewicht	0,4279	0,4205	0,4133
Tropfengewicht Lösung/Wasser	0,9926	0,9913	0,9914

Orthoform (alt).

	10°	20°	30°
	0,4254	0,4160	0,4121
	0,4261	0,4167	0,4123
	0,4255	0,4163	0,4125
	0,4262	0,4165	0,4123
	0,4257	0,4161	—
Durchschnittsgewicht	0,4258	0,4163	0,4123
Tropfengewicht Lösung/Wasser	0,9877	0,9814	0,9890

Coffeinbase.

	10°	20°	30°
	0,4260	0,4199	0,4131
	0,4265	0,4209	0,4131
	0,4260	0,4213	0,4130
	0,4262	0,4204	0,4129
	0,4266	0,4209	0,4124
	—	0,4208	0,4123
Durchschnittsgewicht	0,4263	0,4207	0,4128
Tropfengewicht Lösung/Wasser	0,9889	0,9918	0,9902

Die Bestimmungen gegen Paraffin wurden mit Hilfe des oben angegebenen Wägegläschens ausgeführt. Das mit etwa 7—8 ccm Paraffin gefüllte Gläschen wurde mittels eines Zahntriebes so weit gehoben, daß die Spitze des Stalagmometers ungefähr 2 mm ein-

tauchte, und hierauf langsam gesenkt. Dann wurde erst das Gewicht des Wägegläschens bestimmt. Viele Versuche haben gezeigt, daß die Paraffinmenge, die an der Spitze hängen bleibt, bei Einhaltung der gleichen Bedingungen nur um einige 0,1 mg differiert. Wichtig ist, daß vor dem Eintauchen die untere Fläche der Spitze mit Lösung vollständig benetzt ist. Nach der Wägung wurde das Gläschen in der oben beschriebenen Art so weit gehoben, daß die Spitze des Stalagmometers gerade eintauchte und hierauf der Hahn vorsichtig geöffnet. Nachdem drei Tropfen abgefallen waren, wurde der Hahn rasch geschlossen, um ein weiteres Nachfließen der Lösung zu verhindern, da sonst beim Herausziehen der Spitze leicht ein kleiner Flüssigkeitstropfen mitgerissen wird.

Die Bestimmungen bei 20 und 30° wurden in einem auf einige 20°, die bei 10° in einem auf 9—10° temperierten Raum durchgeführt. Die Wägungen erfolgten in demselben Raume, um Wägefehler zu vermeiden. Während des Eintropfens der Lösung in das Paraffin stand das Gefäß auf einer mit warmem bzw. kaltem Wasser durchströmten Blechbüchse. Das in das Wägegläschen versenkte Thermometer gestattete, die Temperatur während des Versuches abzulesen. Der seitlich angebrachte Bügel ermöglichte knapp vor den Bestimmungen durch Hin- und Herneigen eine Durchmischung des Paraffins und dadurch eine annähend gleiche Temperatur in den verschiedenen Schichten. Vor jedem Versuche wurde die Spitze mit Bichromat-Schwefelsäure gereinigt und durch Bestimmung der Wasserwerte kontrolliert. Erst nach vielen Versuchen gelang es, die Versuchsbedingungen so zu gestalten, daß vergleichbare Werte erhalten wurden. Das verwendete Paraffin war mit Schwefelsäure gereinigt und im Vakuum von leichter flüchtigen Anteilen befreit. Im folgenden sind die Gewichte von drei Tropfen der 0,01 n-Lösungen wiedergegeben, wobei der Auftrieb nicht in Rechnung gezogen ist.

Bestimmungen der Oberflächenspannung gegen Paraffin.

Destilliertes Wasser.

	10°	20°	30°
	0,6926	0,6479	0,6263
	0,6947	0,6474	0,6280
	0,6919	0,6480	0,6257
	0,6927	0,6467	0,6271
	0,6956	0,6469	0,6252
	0,6927	—	0,6274
Durchschnittsgewicht	0,6934	0,6474	0,6266

Benzamid.

	10°	20°	30°
	0,6254	0,5937	0,5898
	0,6265	0,5990	0,5889
	0,6271	0,5956	0,5915
	0,6265	0,5986	0,5890
	0,6264	0,5955	0,5900
	0,6267	0,5933	0,5909
	—	0,5970	—
Durchschnittsgewicht	0,6264	0,5956	0,5900
Tropfengewicht Lösung/Wasser	0,9034	0,9200	0,9416

Salizylamid.

	10°	20°	30°
	0,5785	0,5680	0,5608
	0,5815	0,5710	0,5621
	0,5808	0,5693	0,5619
	0,5796	0,5712	0,5611
	0,5818	0,5702	0,5600
	0,5807	—	0,5698
Durchschnittsgewicht	0,5805	0,5700	0,5608
Tropfengewicht Lösung/Wasser	0,8379	0,8865	0,8950

Chloreton.

	10°	20°	30°
	0,4972	0,4868	0,4745
	0,4966	0,4835	0,4741
	0,4970	0,4844	0,4740
	0,4984	0,4855	0,4739
	0,5001	0,4838	0,4748
	0,4980	0,4825	—
Durchschnittsgewicht	0,4975	0,4844	0,4743
Tropfengewicht Lösung/Wasser	0,7175	0,7482	0,7580

Eine 0,005 n-Chloretonlösung ergab folgende Quotienten:

10° = 0,8928, 20° = 0,9042, 30° = 0,9132.

Diäthylsulfon.

	10°	20°	30°
	0,6572	0,6272	0,6065
	0,6585	0,6271	0,6074
	0,6560	0,6260	0,6077
	0,6569	0,6281	0,6065
	0,6576	0,6266	0,6063
Durchschnittsgewicht.	0,6572	0,6268	0,6069
Tropfengewicht Lösung/Wasser	0,9478	0,9682	0,9686

Mit Äthylurethan konnten trotz wiederholter Versuche keine vergleichbaren Werte erhalten werden.

Orthoform (alt).

	10°	20°	30°
	0,5543	0,5280	0,5218
	0,5538	0,5279	0,5187
	0.5545	0,5299	0,5194
	0,5548	0,5273	0,5171
	0,5559	0,5285	0,5204
Durchschnittsgewicht	0,5547	0,5281	0,5196
Tropfengewicht Lösung/Wasser	0,8000	0,8157	0,8292

Coffeinbase.

	10°	20°	30°
	0,5803	0,5715	0,5518
	0,5815	0,5724	0,5523
	0,5805	0,5701	0,5535
	0,5821	0,5718	0,5525
	0,5815	0,5693	0,5531
Durchschnittsgewicht	0,5814	0,5710	0,5524
Tropfengewicht Lösung/Wasser	0,8384	0,8820	0,8816

Bestimmung der Teilungskoeffizienten Öl/Wasser.

Die Bestimmung der Verteilung der Narkotika zwischen Öl und Wasser wurden so ausgeführt, daß 15 ccm der wässerigen Lösung mit der gleichen Menge Öl durch 1 Stunde auf der Schüttelmaschine geschüttelt wurden. Die Konstanz der Temperatur wurde dadurch erreicht, daß die Schüttelgefäße in einer größeren Fläsche untergebracht waren, welche dauernd mit Wasser der betreffenden Temperatur durchspült wurde. Die Konzentrationen der wässerigen Lösungen vor und nach dem Ausschütteln mit Öl wurden mit Hilfe eines Zeißschen Interferometers bestimmt, da die gewichtsanalytische Methode der Trockenrückstandsbestimmungen wegen der Flüchtigkeit bzw. Zersetzlichkeit der untersuchten Körper unrichtige Werte ergab. Für die Ausschüttelungen wurde Klauenöl verwendet, welches durch Abkühlen auf 2—3° und Filtration bei dieser Temperatur gereinigt worden war.

In den folgenden Tabellen bedeutet a die Konzentration der wässerigen Lösung vor und b nach dem Ausschütteln mit Öl. Die Differenz von a und $b = c$ ist der ins Öl übergegangene Teil, d der daraus berechnete Teilungskoeffizient Öl/Wasser.

Benzamid.

	10°	20°	30°
a	0,1500	0,1500	0,1500
b	0,1026	0,1087	0,1101
c	0,0474	0,0413	0,0399
d	0,465	0,38	0,354

Salizylamid.

	10°	20°	30°
a	0,1500	0,1500	0,1500
b	0,0369	0,0388	0,0411
c	0,1131	0,1112	0,1089
d	3,06	2,87	2,65

Chloreton.

	10°	20°	30°
a	0,2000	0,2000	0,2000
b	0,0116	0,0084	0,0063
c	0,1884	0,1916	0,1937
d	16,27	22,75	30,67

Diäthylsulfon.

Die Löslichkeit dieses Körpers in Öl ist so gering, daß bei verschiedenen Temperaturen keine nachweisbaren Unterschiede festgestellt werden konnten. Der Teilungskoeffizient betrug 0,11—0,12.

Äthylurethan.

	10°	20°	30°
a	0,2000	0,2000	0,2000
b	0,1845	0,1821	0,1807
c	0,0155	0,0179	0,0193
d	0,084	0,099	0,106

Orthoform (alt).

	10°	20°	30°
a	0,2000	0,2000	0,2000
b	0,0671	0,0723	0,0773
c	0,1329	0,1277	0,1227
d	1,98	1,77	1,59

Coffeinbase.

	10°	20°	30°
a	0,2000	0,2000	0,2000
b	0,1873	0,1862	0,1857
c	0,0127	0,0138	0,0143
d	0,068	0,074	0,077

Benzamid, Diäthylsulfon, Orthoform, Urethan und Coffein gehen aus der wässerigen Lösung nicht in Paraffin über, wohl aber Salizylamid und Chloreton.

Die Teilungskoeffizienten Paraffin/Wasser sind für eine

	0,07 %ige Salizylamidlösung	0,15 %ige Chloretonlösung
bei 10°	0,024	2,70
» 20°	0,024	4,10
» 30°	0,030	6,71

Bestimmungen der narkotischen Grenzkonzentrationen an Froschlarven.

Die Versuche wurden, wie bereits früher erwähnt, so durchgeführt, daß zwei bis drei gleichgroße Froschlarven in 50 ccm der Lösung gebracht wurden. Als Eintritt der Narkose wurde dieses Stadium angenommen, in dem durch Kneifen in den Schwanz keine oder nur ganz schwache Reflexe auslösbar waren.

Benzamid.

1 : 70 n	bei	20°	nach	20	Minuten	reflexlos.
1 : 70 »	»	30°	»	3	»	»
1 : 140 »	»	10°	»	50	»	»
1 : 140 »	»	20°	»	40	»	»
1 : 140 »	»	30°	»	35	»	»
1 : 160 »	»	10°	»	60	»	Reflexe kaum auslösbar.
1 : 160 »	»	20°	»	70	»	» noch »
1 : 160 »	»	30°	»	70	»	» » »
1 : 150 »	»	20°	»	60	»	» kaum »

Salizylamid.

1 : 800 n	bei	10°	nach	45	Minuten	Reflexe noch auslösbar.
1 : 800 »	»	20°	»	60	»	noch gut beweglich.
1 : 800 »	»	30°	»	60	»	» » » , werden jedoch bei Abkühlung auf 10° fast reflexlos.
1 : 700 n	bei	10°	nach	50	Minuten	reflexlos.
1 : 600 »	»	20°	»	60	»	Reflexe noch auslösbar.
1 : 500 »	»	20°	»	60	»	» nicht »
1 : 400 »	»	30°	»	70	»	» » »

Chloreton.

1 : 750	n	bei	10°	nach	60	Minuten	Reflexe	kaum	auslösbar.
1 : 1000	»	»	20°	»	50	»	»	nicht	»
1 : 1300	»	»	20°	»	60	»	»	kaum	»
1 : 1700	»	»	30°	»	70	»	»	»	»
1 : 2000	»	»	30°	»	70	»	»	noch	»

Äthylurethan.

1 : 30	n	bei	10°	nach	60	Minuten	Reflexe	noch	auslösbar.
1 : 30	»	»	20°	»	60	»	»	kaum	»
1 : 30	»	»	30°	»	60	»	»	nicht	»
1 : 25	»	»	10°	»	70	»	»	»	»
1 : 35	»	»	30°	»	60	»	»	kaum	»

Orthoform (alt).

1 : 800	n	bei	10°	nach	70	Minuten	Reflexe	kaum	auslösbar.
1 : 1000	»	»	20°	»	60	»	»	nicht	»
1 : 1200	»	»	20°	»	70	»	»	kaum	»
1 : 1200	»	»	30°	»	60	»	»	nicht	»
1 : 1500	»	»	30°	»	70	»	»	kaum	»

Diäthylsulfon.

1 : 10	n	bei	10°	nach	60	Minuten	Reflexe	kaum	auslösbar.
1 : 10	»	»	20°	»	60	»	»	nicht	»
1 : 25	»	»	30°	»	70	»	»	kaum	»

Coffeinbase.

1 : 50 n anfangs sehr lebhaft, keine Narkose, nach 20 Minuten steif und unbeweglich, nach 30 Minuten tot.

Einwirkung von Dämpfen flüchtiger Narkotika auf Gele.

In den folgenden Versuchen wurde die Einwirkung von Äther-, Chloroform- und Petrolätherdämpfen auf den Quellungszustand von Gelatinegelen untersucht.

Zur Untersuchung gelangten Gelatineblöckchen von etwa 1 g, die in einem kleinen Wägegläschen wassergesättigten Ätherdämpfen unter einem Glassturz ausgesetzt waren. Nach mehrstündiger Einwirkung hatten die Wägegläschen an Gewicht zugenommen und die Gele Wasser ausgepreßt. Durch Aufsaugen des ausgepreßten Wassers mittels Filtrierpapier und abermaliger Wägung wurde der durch Entquellung bedingte Wasserverlust der Gelatine bestimmt. Die so erhaltenen Werte sind insofern ungenau, als das allenfalls verdunstete Wasser nicht mit in Rechnung gezogen ist. Die Gewichszunahme entspricht der Menge des aufgenommenen Narkotikums.

In den drei folgenden Versuchen wirkte der Ätherdampf 16 Stunden ein.

I.

7,5 % Gelatine.

Gewichtszunahme in %	1,5,	1,4,	1,1,	1,2.
Gewicht des ausgepreßten Wassers in %	1,6,	2,1,	1,5,	1,3.

II.

7,5 % Gelatine mit 0,1 % Lezithin (Riedel).

Gewichtszunahme in %	2,6,	1,7,	1,6,	1,9.
Gewicht des ausgepreßten Wassers in %	3,3,	3,5,	3,1,	4,0.

III.

7,5 % Gelatine mit 0,4 % Lezithin.

Gewichtszunahme in %	2,4,	1,7,	1,8,	2,0.
Gewicht des ausgepreßten Wassers in %	3,2,	2,1,	1,8,	1,7.

In den folgenden Versuchen war die Gelatine 5 %.

IV.

Einwirkung des Ätherdampfes durch 10 Stunden.

Gewichtszunahme in %	5,38,	3,83,	4,98.
Gewicht des ausgepreßten Wassers in % .	3,71,	4,55,	4,13.

V.

Einwirkung des Ätherdampfes durch 15 Stunden.

Gewichtszunahme in %	4,76,	4,10.
Gewicht des ausgepreßten Wassers in %	8,15,	8,23.

VI.

Einwirkung von Chloroformdampf durch 15 Stunden.

Gewichtszunahme in %	2,85,	2,42,	2,45.
Gewicht des ausgepreßten Wassers in % .	0,64,	0,67,	0,90.

In Petrolätherdämpfen wurde kein Wasser ausgepreßt. Die Gewichtszunahme war ebenso geringfügig wie bei den Kontrollen, welche reinem Wasserdampf ausgesetzt waren.

Aus den Versuchen geht hervor, daß flüchtige wasserlösliche Narkotika auch von reinen Gelatinegelen ohne Lipoid aufgenommen werden und dieselben zur Entquellung bringen. Der wasserunlösliche Petroläther wird nicht aufgenommen und hat daher auch keine entquellende Wirkung. Die Narkotika wirken daher nicht, wie Traube annimmt, quellungsbefördernd, sondern im Gegenteil entquellend.

Literatur.

1. H. H. Meyer, Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 42, S. 109. — 2. Overton, Studien über Narkose, Jena 1901. — 3. Meyer und Gottlieb, Experimentelle Pharmakologie, 3. Aufl., S. 102. — 4. Chiari, Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 60, S. 256. H. H. Meyer, Münch. med. Wochenschrift Nr. 31, 1909. — 5. Verworn, Narkose, Jena 1912. — 6. Mansfeld, Pflügers Archiv Bd. 129, S. 69. E. Hamburger, Ebenda Bd. 143, S. 186. — 7. Winterstein, Biochem. Zeitschrift Bd. 51, S. 143. — 8. Bürker, Münch. med. Wochenschrift Nr. 27, 1910. — 9. Warburg, Zeitschrift f. physiol. Chemie Bd. 66, S. 305. — 10. Winterstein, a. a. O. — 11. J. Traube, Pflügers Archiv Bd. 153, S. 276; Bd. 161, S. 530. Biochem. Zeitschrift Bd. 54, S. 316. Berl. klin. Wochenschrift Nr. 14, 1915. — 12. Moore und Roaf, Proceed. of the Royal Soc. of London (B) Bd. 73, S. 382; Bd. 77, S. 86. — 13. Warburg und Wiesel, Pflügers Archiv Bd. 144, S. 465. — 14. Cl. Bernard, Leçons sur les Anesthésiques Bd. 153, 1875. — 15. Ch. Richet, Dict. de Physiol. vol. 1, Artikel Alcools. — 16. Batelli und Stern, Biochem. Zeitschrift Bd. 52, S. 226 und 253. — 17. Loeb und Wasteneys, Journ. of biol. Chem. Bd. 14, S. 517. — 18. Bubanović, Zeitschr. f. Chemie u. Industrie d. Kolloide Bd. 10, S. 178. Meddel. f. k. vetenskapsakad. Nobelinst. Nr. 17, S. 2. — 19. Lillie, Americ. Journ. of Physiol. Bd. 24, S. 14; Bd. 29, S. 372; Bd. 30, S. 1; Bd. 31, S. 255. Journ. of experim. Zool. Bd. 15, S. 23. — 20. Höber, Pflügers Archiv Bd. 120, S. 492. Zeitschr. f. allgem. Physiol. Bd. 10, S. 173. Deutsche med. Wochenschr. 1915. Physik. Chemie d. Zelle u. Gewebe, 4. Aufl. — 21. Winterstein, Biochem. Zeitschrift Bd. 75, S. 71. — 22. Nernst, Göttinger Nachrichten, Math.-phys. Klasse 1899, I. — 23. Bernstein, Elektrobiologie, Braunschweig 1912. — 24. Alcock, Proc. Roy. Soc. London Bd. 77, S. 267; Bd. 78, S. 159. — 25. Lepeschkin, Ber. d. deutschen bot. Ges. Bd. 29, S. 349. — 26. Mc Clendon, Americ. Journ. of Physiol. Bd. 38, S. 173. — 27. Osterhout, Science Bd. 37, S. 111. — 28. Loewe, Biochem. Zeitschrift Bd. 57, S. 161. — 29. Arrhenius und Bubanović, Meddel. f. k. vetenskapsakad. Nobelinstitut Nr. 32, S. 2. — 30. v. Knaffl-Lenz, Pflügers Archiv Bd. 170. — 31. Stranski, Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 78, S. 122.

V.

Arbeiten aus dem Pharmakologischen Institut zu Göttingen.

2. Reihe.

19. Über die fiebererzeugende Wirkung von Paraffinsolen.

(Physikalisch-chemische und pharmakologische Untersuchungen.)

Von

Fritz Schönfeld.

(Mit 11 Kurven.)

In einer Arbeit von Aug. Bock (1) wurde die Frage studiert, inwieweit das Einbringen indifferenter Teilchen in die Blutbahn Temperatursteigerung hervorrufen kann.

Die bis dahin als fiebererregend bekannten Suspensionen waren entweder nicht sicher steril oder wie die kolloid gelösten Metalle nicht sicher unlöslich, also beide nicht gegen den Einwand gefeit, ihre pyrogenetische Wirksamkeit könne ihren Grund in einer chemischen Reaktionsfähigkeit haben. Um einen solchen Einwand auszuschließen, benutzte Bock auf Grund der Erfahrungen W. Heubners zu seinen Untersuchungen Paraffinemulsionen. Paraffin ist ja, wie es schon sein Name sagt, durch seine chemische Reaktionslosigkeit ausgezeichnet. In der Tat gelang es Bock, zur Einspritzung in die Blutbahn hinreichend geeignete Emulsionen von Paraffin herzustellen und mit diesen Fieber zu erzeugen. Chemische Reaktionen kamen nach seinen Untersuchungen für die Entstehung dieses Fiebers nicht in Betracht. Freilich mußte auch er die Frage offen lassen, auf welche Weise die Temperaturerhöhung zustande kam.

Eine nähere Untersuchung der Bedingungen dieses Paraffinfiebers erschien nun notwendig. Die Schwierigkeiten, auf die Bock bereits bei den Versuchen zur Herstellung gleichmäßiger Paraffinemulsionen von wohlumschriebener Beschaffenheit gestoßen war, hatten mancherlei

wünschenswerte Anwendung der Methode unmöglich gemacht. Bock hatte seine Paraffinlösung durch Schütteln erwärmten Paraffins (vom Schmelzpunkt von etwa 40°) mit destilliertem Wasser hergestellt. Dabei war er zu äußerst inkonstanten Lösungen gelangt, in bezug sowohl auf die Teilchengröße des Paraffins, wie auch auf Konzentration und Stabilität. Noch wesentlich unbestimmter waren seine Aufschwemmungen, wenn er mit Ringerlösung arbeitete, wie es zur Erzielung der notwendigen Isotonie seiner Lösung mit dem Blute erforderlich war.

So ergab sich als erstes die Aufgabe, die Bedingungen zur Herstellung gleichmäßiger Paraffinlösungen zu ermitteln, an Hand solcher Ermittlungen ein Verfahren zu finden, um gleichwertige Lösungen für die experimentelle Prüfung herzustellen und schließlich die physikalisch-chemischen Eigenschaften und die daraus entspringenden Wirkungsmöglichkeiten zu studieren. Mit solchen physikalisch-chemisch eindeutig bestimmten Lösungen waren dann Prüfungen ihrer allgemeinen biologischen Wirkungen anzustellen, um so zur Grundlage eines tieferen Verständnisses des Mechanismus ihrer Fieberwirkung zu kommen.

Die letzte Aufgabe war schließlich, mit solchermaßen definierten Lösungen eine Wiederholung der Fieberversuche unter geeigneter Auswahl wechselnder Versuchsbedingungen vorzunehmen, um einen näheren Einblick in Angriffspunkt und Mechanismus der Fieberwirkung selbst zu erhalten.

I. Methodik der Herstellung von Paraffinemulsionen.

Bei Versuchen, die Bockschen Fieberexperimente zu wiederholen, zeigte sich, daß die nach seiner Angabe hergestellten Lösungen sehr ungleichmäßig waren. Selbst die besten Lösungen begannen nach 8 Tagen aufzurahmen. Die Größe einzelner Teilchen ging in jeder Lösung über die von Blutkörperchen hinaus.

Es schien nun erwünscht, die Verteilung der suspendierten Masse im Lösungsmittel so weit zu treiben, daß möglichst haltbare Suspensionen von kleinster Teilchengröße, also förmliche Sole, erzielt wurden. Die Feinheit eines solchen bietet ja die Sicherheit vor der Emboliegefahr, die auch bei einem geringen Anteil von größeren Teilchen stets droht und die vor allem ausgeschlossen werden mußte. Sind durch die chemische Natur der Teilchen, wie hier im Falle des Paraffins, chemische Wirkungsmöglichkeiten und gleichzeitig durch ihre Kleinheit mechanische ausgeschaltet, so kommen wesentlich noch die physikalisch-chemischen Eigenschaften, die sich

aus dem kolloidalen Charakter der Lösung ergeben, für die Erzeugung des Fiebers in Betracht, ja sie rücken nahezu in den Mittelpunkt der ganzen Frage. Daher mußte die Möglichkeit angestrebt werden, die Feinheit des Sols auch innerhalb der ganzen Breite kolloider Dimensionen noch variieren zu können.

Es war also eine andere Methode zur Herstellung kolloider Paraffinlösungen zu wählen. Wegen der chemischen Indifferenz des Materials kam eine chemische Methode nicht in Betracht. Ebensowenig durften von vornherein Schutzkolloide benutzt werden, da diese selbst Fieber erzeugen können. Die dielektrischen Eigenschaften des Materials schlossen auch die Methoden der elektrischen Zerstäubung aus. So blieben nur rein mechanische Zerstäubungsmethoden verfügbar. Zum Unterschied von Bock nahm ich dabei ein Lösungsmittel des Paraffins zu Hilfe, das seinerseits wieder in Wasser löslich ist. Geeignet hierfür ist der absolute Alkohol. Er löst zwar in der Kälte nur geringe Mengen, in der Wärme jedoch erheblich mehr Paraffin (ich verwandte stets Weichparaffin). Tropft man solchen mit Paraffin bei höherer Temperatur gesättigten Alkohol in kochendes destilliertes Wasser, so erhält man sogleich eine kolloidale Paraffinlösung, aus der der Alkohol leicht durch Kochen zu verjagen ist, was man durch den Geruch feststellen kann. Dieses Verfahren, das ähnlich z. B. bei der Herstellung von Cholesterin-»Emulsionen« (2) angewandt wurde, führte auch im vorliegenden Falle zu brauchbaren Ergebnissen.

Damit war nun die Möglichkeit gegeben, stets gleichmäßige Paraffinemulsionen von gewünschter Beschaffenheit zu gewinnen, also ein allen kolloid-chemischen Anforderungen entsprechendes Paraffinhydrosol herzustellen.

II. Physikalisch-chemische Untersuchung des Paraffinhydrosols.

Dem Plane der vorliegenden Arbeit entsprechend, wurde nun genauerer Aufschluß über die physikalisch-chemischen Eigenschaften, d. h. über den Zustand und die kolloiden Zustandsänderungen dieses Hydrosols erstrebt.

1. Konzentration.

Die Konzentration des Paraffinhydrosols wurde in der Weise bestimmt, daß das kolloidale Paraffin mit Spuren von Kalziumchlorid ausgefällt, durch gewogene Filter abgetrennt und nach dem Trocknen gewogen wurde. Bei diesen häufig wiederholten Messungen ergab sich eine durchschnittliche Konzentration der Lösung von 0,33 g

im Liter. Der Fehler, der durch etwaige Adsorption von Ca-Ionen bei dieser Bestimmungsmethode eintreten könnte, kann vernachlässigt werden, da nur Spuren von Kalziumchlorid zur Fällung notwendig sind. Man muß dann allerdings die Lösung längere Zeit stehen lassen.

Durch starkes Eindampfen der Lösung gelingt es, eine höhere Paraffinkonzentration zu erzielen. Es zeigt sich aber in der Dunkelfeldbetrachtung, daß nach starkem Eindampfen die Teilchengröße wächst. Wir haben deshalb derartige Lösungen nicht verwandt, um bei den Tierversuchen Embolien auszuschließen.

2. Optische Eigenschaften.

Schon die makroskopische Betrachtung der Lösungen zeigt alle Eigenschaften einer echten Kolloidlösung. Die Lösung ist gleichmäßig milchig-trübe, von weißer Farbe mit leicht bläulichem Schimmer. Distinkte Teilchen sind mit bloßem Auge nicht feststellbar.

Bei der mikroskopischen Betrachtung im durchfallenden Licht lassen sich gleichfalls deutliche Teilchen nicht erkennen. Das Gesichtsfeld ist verdunkelt durch eine in Einzelheiten nicht auflösbare feinste Trübung. Bei Dunkelfeldbeleuchtung finden sich kleinste leuchtende Punkte zahlreich im Gesichtsfelde zerstreut, gleichfalls ohne daß Einzelheiten der leuchtenden Teilchen selbst erkennbar wären.

Wird ein Lichtbündel durch die Lösung hindurchgeleitet, so tritt deutliche Zerstreuung auf (Tyndall-Phänomen).

3. Oberflächenspannung.

Die Oberflächenspannung wurde mit dem Stalagmometer von Traube gemessen. Sie ergab sich in zahlreichen Versuchen als der des Wassers fast vollständig gleich. Es fand sich der Wert $\gamma = 0,98$. Dieser Wert entspricht den Beobachtungen, die bei zahlreichen hydrophoben Kolloiden gemacht sind.

Versuch 1.

Tropfenzahl des destillierten Wassers:	Tropfenzahl der Paraffinlösung:
59,2	60,4
59,25	60,4
59,18	60,38
	60,25
$\Phi = 59,2$	$\Phi = 60,4$

$$\gamma = 59,2 : 60,4 = 0,98.$$

4. Viskosität.

Die innere Reibung der Lösung wurde mit dem **Ostwaldschen** Viskosimeter im Thermostaten bei 37° gemessen. Das Viskosimeter wurde mit Wasser geeicht.

Versuch 2.

Viskosimeter 1. Durchlaufszeit für destilliertes Wasser:

161,2 Sekunden

Durchlaufszeit für das Paraffinsol:

163,4 Sekunden
164,0 »
164,2 »
164,2 »

$\Phi = 164{,}0$ Sekunden

$$i = \frac{164{,}0}{161{,}2} = \mathbf{1{,}017}.$$

Versuch 3.

Viskosimeter 2. Durchlaufszeit für destilliertes Wasser:

149,6 Sekunden

Durchlaufszeit für das Paraffinsol:

151,6 Sekunden
152,4 »
151,9 »
152,6 »

$\Phi = 152{,}1$ Sekunden

$$i = \frac{152{,}1}{149{,}6} = \mathbf{1{,}017}.$$

Die innere Reibung ist also um etwa 2% gegenüber der des Wassers erhöht.

5. Verhalten bei der Kataphorese.

Zur groben Orientierung wurden Messungen in einem mit Platinelektroden (Elektrodenabstand etwa 5 cm) montierten U-Rohr unter Anlegung des Leitungsstromes vorgenommen. Das Ergebnis war stets übereinstimmend: Im Kataphoreseversuch wandern die Teilchen des Paraffinhydrosols zur Anode.

6. Zustandsänderungen.

Spontane Zustandsänderungen treten an den geschilderten Paraffinhydrosolen unserer Herstellung in sehr geringem Maße auf. Nach einigen Tagen findet sich zwar eine geringe Abscheidung von Paraffin an den Glaswänden, makroskopisch ist aber sonst keine Veränderung der Lösung festzustellen. Im Dunkelfeld zeigt sich ein geringes Anwachsen der Teilchengröße. Ein Aufrahmen, wie es Bock schon nach wenigen Tagen in seinen Lösungen verzeichnen mußte, trat nicht ein.

a) Ausflockung.

Setzt man zu einer Paraffinemulsion geringe Mengen eines Elektrolyten hinzu, so tritt sehr bald eine Fällung des Paraffins ein. Makro-

skopisch zeigt sich die Fällung in einer deutlichen Trübung der Lösung, die allmählich zur vollständigen Ausflockung führt. Der Beginn der Ausflockung kennzeichnet sich durch das ganz allmähliche Auftreten einer zunächst noch optisch wenig dichteren, anfangs sehr breiten Aufrahmungsschicht, unterhalb welcher die Lösung noch für lange Zeit opaleszent bleibt (durch reichlichen Gehalt an noch ungeflockten Teilchen). Bei der mikroskopischen Betrachtung finden sich im Gesichtsfelde große Partikelchen.

Flockungsreihe der Elektrolyte.

Die Konzentration des zur Fällung notwendigen Elektrolyten ist für verschiedene Ionen sehr wechselnd. Den größten Einfluß auf die Fällungskraft hat die Wertigkeit der verwendeten Kationen, wie sich aus messenden Vergleichsversuchen ergibt.

In Reihenversuchen wurden zu abgemessenen Mengen des Paraffinsols abgemessene Volumina der zu prüfenden Salzlösung von genau bekannter Konzentration in absteigenden Mengen (jeweils 2—1—0,6—0,4—0,2—0,1 bis 0,05—0,02—0,01 ccm) zugesetzt. Dann wurde in jeder Röhrchenserie nach gleicher Einwirkungszeit diejenige Konzentration ausgesucht, die eben noch eine erste, in allen Serien gleichmäßige Trübung hervorgerufen hatte. Diese eben noch die Stabilität beeinträchtigende Konzentration findet sich in den folgenden Tabellen verzeichnet.

Versuch 4.

Bestimmung der fällenden Kationenkonzentrationen.

NH_4Cl	108,1	millimol
$NaCl$	68,4	»
KCl	53,7	»
$MgCl_2$	2,08	»
$CaCl_2$	1,80	»
$AlCl_3$	0,15	»

Es zeigt sich also die folgende Kationenreihe der Ausflockungsfähigkeit bei gleichbleibendem Anion (Cl^-):



$$NH_4^+ < Na^+ < K^+ < Mg^{++} < Ca^{++} < Al^{+++}.$$

Versuch 5.

Bestimmung der fällenden Anionenkonzentrationen.

$NaNO_3$	188,24	millimol
Na_2SO_4	80,65	»
$NaCl$	68,42	»

Es ergibt sich also folgende Anionenreihe der Ausflockungsfähigkeit bei gleichbleibendem Kation (Na^+):

$$Nitrat^- < Sulfat^{--} < Chlorid^-.$$

Ringerlösung: Wichtig war die Prüfung der Ausflockungswirkung durch das bei unseren Fieberversuchen zur Anwendung in Aussicht genommene Elektrolytgemisch der Ringerlösung. Entsprechend der starken Fällungswirkung seiner einzelnen Elektrolyte hatte auch dieses Gemisch in der von Ringer angegebenen Konzentration eine starke Fällungswirkung.

Zuckerlösungen: Im Hinblick auf die Notwendigkeit, mit Lösungen zu arbeiten, die isotonisch mit dem Salzgehalt des Blutes waren, wurde daran gedacht, die Isotonie durch einen Nichtelektrolyten zu erreichen. Aus diesem Grunde wurde die fällende Wirkung von Zucker geprüft. Wie zu erwarten war, hatte weder eine Rohrzuckerlösung von 11%, noch eine Traubenzuckerlösung von 6% eine fällende Wirkung. Die Stabilität solcher Zuckerparaffinsole war die gleiche wie die der gewöhnlichen Paraffinsole.

b) Irreversibilität der Ausflockung.

Nach wochen- bis monatelangem Stehen beginnt, wie bereits oben erwähnt, auch in unseren stabilen Paraffinsolen eine Spontanflockung. An solchen oder durch Salzfällung geflockten Solen bot sich häufig Gelegenheit, die Umkehrbarkeit der Flockung zu versuchen. Stets war dabei festzustellen, daß ein solches geflocktes System weder durch einfaches Schütteln, noch auch durch Entfernung des Fällungsmittels wieder in seinen Solzustand gebracht werden kann. Die Ausflockung der Paraffinsole ist irreversibel.

c) Verhinderung der Elektrolytfällung durch Schutzkolloide.

Um die Elektrolytfällung des Paraffinhydrosols auszuschalten, wurde Gelatine als Schutzkolloid angewandt. Gelatinekonzentrationen bis herab zu 0,001% genügten, um die Fällung, z. B. durch Ringerlösung, zu verhindern.

d) Paraffinsol und Serum.

Bei dem Hinzutreten von Blutserum war es zweifelhaft, ob die darin vorhandenen Elektrolyte eine Fällungswirkung entfalten oder ob etwa umgekehrt die in ihm enthaltenen hydrophilen Kolloide eine Schutzwirkung in den Vordergrund treten lassen würden. Zur Untersuchung wurden gleiche Teile Serum und Paraffinsol gemischt. Es stellte sich heraus, daß sehr bald eine Fällung innerhalb der Lösung

eintrat. Ein Teil des Paraffins blieb in feiner Suspension erhalten, ein anderer fiel grobflockig aus. Der Zusatz von Gelatine verhinderte auch hier die Ausflockung.

Die Untersuchung der physikalisch-chemischen Eigenschaften des Paraffinsols führt demnach zu dem Ergebnis, daß wir es bei unserer Lösung mit einem typischen hydrophoben Kolloid zu tun haben. Oberflächenspannung und Viskosität sind fast gleich wie bei reinem Wasser im Gegensatz zu den hydrophilen Kolloiden, die eine Herabsetzung der Oberflächenspannung und eine Erhöhung der Viskosität zu zeigen pflegen. Besonders sind es aber die Eigenschaften der starken Salzempfindlichkeit, die unsere Lösung in eine Reihe mit den hydrophoben Kolloiden stellen.

7. Physikalisch-chemischer Vergleich zwischen den Hydrosolen fester und flüssiger Paraffine.

Die bisher erwähnten Untersuchungen waren sämtlich angestellt mit dem sogenannten Weichparaffin, d. h. mit dem bei Zimmertemperatur festen Paraffin vom Schmelzpunkt von etwa 40°. Wenn man das bisher geprüfte System nach dem Aggregatzustand seiner beiden Phasen kennzeichnen will, so kann kein Zweifel bestehen, daß die Teilchen dieses Paraffins feste, bei der Abkühlung erstarrte Tropfen darstellen, daß also ein System flüssig-fest vorliegt. Ohne zunächst auf die verschiedene Nomenklatur eingehen zu wollen, würden wir also unser Hydrosol als ein hydrophobes (Freundlich), irreversibles (Zsigmondy) oder Suspensionskolloid (Wo. Ostwald) bezeichnen müssen.

In den Paraffinen steht uns nun eine Stoffreihe zur Verfügung, welche erlaubt, in der dispersen Phase unserer Sole — bei konstanter (Zimmer-)Temperatur — den Übergang von festen zu flüssigen Stoffen (Paraffinum liquidum) vorzunehmen, ohne daß die Vertreter dieses verschiedenen Aggregatzustandes in wesentlichen Eigenschaften außer dem Schmelzpunkte differieren. Aus diesem Grunde wurden die wichtigsten physikalisch-chemischen Eigenschaften auch von solchen Paraffinhydrosolen geprüft, die nach der eingangs erwähnten Methode in der gleichen Weise, jedoch an Stelle des festen Paraffins mit Paraffinöl hergestellt waren, bei denen also ein System flüssig-flüssig besteht. Eine derartige Lösung verhielt sich optisch, nach Oberflächenspannung und Viskosität, genau gleich der mit festem Paraffin hergestellten. Als Unterschied wäre höchstens zu vermerken, daß die Oberflächenspannung des flüssigen Paraffinsols $i = 0{,}996$

betrug gegenüber 0,981 des festen Paraffins. Die geringe Erniedrigung, die die Oberflächenspannung des Dispersionsmittels erfährt, ist also in dem System flüssig-flüssig noch unbedeutender als in dem System fest-flüssig. Auch die Elektrolytempfindlichkeit wurde vergleichweise geprüft. Sie war in beiden Lösungen dieselbe.

Wollte man eine Differenzierung nach der Wo. Ostwaldschen Nomenklatur vornehmen, so hätte man in einem Falle ein Suspensions-, im anderen Falle ein Emulsionskolloid. Die Eigenschaften beider Lösungen sind aber vollkommen identisch und entsprechen für beide Fälle denen des hydrophoben (irreversiblen) Kolloids, also denen eines »Suspensions«-Kolloids. Die noch geringfügigere Erniedrigung der Oberflächenspannung durch das flüssige Paraffin widerspricht sogar dem Verhalten der von Wo. Ostwald als »Emulsoide« abgegrenzten Gruppe von Systemen ganz besonders. In diesen Paraffinhydrosolen beider Aggregatzustände haben wir also ein besonders einleuchtendes Mittel, um die Unzweckmäßigkeit der Einteilungsweise von Wo. Ostwald darzutun. Die einwandfreie Emulsion des flüssigen Paraffins und die einwandfreie Suspension des festen Paraffins unterscheiden sich in bezug auf die wichtigsten physikalisch-chemischen Eigenschaften nicht im geringsten. Beides sind hydrophobe und irreversible Sole und weisen so die Zweckmäßigkeit der Unterscheidung hydrophil/hydrophob bzw. reversibel/irreversibel nach.

III. Prüfung der biologischen Wirkungen des Paraffinhydrosols.

Nachdem in dieser Weise die mechanischen Eigenschaften des Paraffinsols genau festgelegt waren durch Ermittlungen, wie sie uns der heutige Stand der Kolloidchemie an die Hand gibt, wurden die als negative hydrophobe Kolloidlösungen definierten Paraffinhydrosole daraufhin geprüft, welche Wirkungen sie an einfachen biologischen Testobjekten hervorzurufen imstande sind.

Die Wirkung des Kaolins, das in die Reihe jener Körper gehört, bei denen die pharmakologische Wirkung physikalisch-chemisch zu erklären versucht werden muß, hatte darauf hingewiesen, daß von derartigen indifferenten Partikelchen eine Wirkung auf isolierte Zellen ausgeübt wird, die an Bakterien zur Entwicklungshemmung, an roten Blutkörperchen zur Hämolyse führt. So konnte als Stichprobe auf die Wirksamkeit auch unserer Paraffinsole auf isolierte Zellen die Prüfung ihrer hämolytischen Wirkung herausgegriffen werden.

An diese Prüfung der Einwirkung des Sols auf isolierte Zellen wurde die auf die Blutviskosität und auf die kontraktilen Elemente

der Gefäßwand angeschlossen. Anknüpfend an unsere Untersuchungen über die Viskosität des Paraffinsols erinnerten wir uns der in der Literatur aufgeworfenen Frage, ob die Viskosität des Blutes während des Fiebers verändert ist. Auch mit der engeren Möglichkeit, daß durch pyrogenetische Substanzen Viskositätsänderungen des Blutes hervorgebracht werden, war die erste Frage schon in Beziehung gebracht worden. Für uns schien daher der folgende Untersuchungsgang aussichtsreich: Der Einfluß der Paraffinteilchen auf die Viskosität des wässerigen Dispersionsmittels, der im vorigen Abschnitt dargelegt ist, war in analoger Weise zu prüfen nach Zusatz von Plasma. Neben dem Einfluß des Paraffinsols auf die Viskosität des Plasmas in vitro empfahl sich die Prüfung etwaiger Viskositätsänderungen des Blutplasmas von Tieren, denen in vivo zuvor Paraffinsol eingespritzt war.

Auch die Kontraktilität der Gefäßwand ist als Testobjekt bei der Suche nach greifbarer Einzelwirkung chemisch unwirksamer pyrogenetischer Substanzen bereits in Betracht gezogen worden. Pick und Handovsky (12) haben das Verhalten des überlebenden Gefäßpräparats bei der Durchströmung mit Kolloidlösungen verschiedener Art, unter denen sich freilich kolloidales Paraffin nicht befand, untersucht. Eine Ausdehnung dieser Fragestellung auf Paraffinhydrosole erschien daher am Platze.

1. Wirkungen des Paraffinhydrosols auf rote Blutkörperchen.

Friedberger und Kumagai (6) hatten gefunden, daß Kaolin in höherer Konzentration Hämolyse hervorruft. Wir versuchten nun, festzustellen, ob Paraffinhydrosol imstande ist im gleichen Sinne zu wirken. Die Erwartungen mußten freilich, selbst wenn eine genaue Parallele mit den Kaolinversuchen von Friedberger angenommen werden durfte, für den experimentellen Erfolg äußerst gering sein. Friedberger erzielte eine hämolytische Wirkung noch bei einer Konzentration von ungefähr 2% Kaolin, Spuren einer Hämolyse eben noch bei 1,6%. Von unserem Paraffinsol stand nur eine 0,03%ige Lösung zu Gebote.

Um keine weitere stärkere Verdünnung des Sols vornehmen zu müssen, wurde der Versuch so angestellt, daß in die Kuppe eines Reagenzglases wenige Tropfen Blutkörperchenaufschwemmung eingefüllt und über diese 5 ccm Paraffinemulsion mit 0,85% Kochsalzgehalt geschichtet wurden. Durch Schütteln wurden die Blutkörperchen im Paraffin verteilt. In Kontrollversuchen wurde statt der Paraffin-Kochsalzlösung die gleiche Kubikzentimeterzahl physiologischer Kochsalzlösung verwandt. Ein Schutzkolloid wurde nicht angewendet. Die Röhrchen kamen in den Brutschrank und

wurden stündlich beobachtet. Während in den Kontrollröhren niemals Hämolyse beobachtet werden konnte, waren Spuren von Hämolyse, freilich erst nach längeren Stunden, in dem Paraffin-Blutkörperchengemisch zu erkennen. Es scheint also, als ob die hämolytische Wirkung des Paraffinhydrosols der des Kaolins zum mindesten gleichkommt.

2. Wirkung des Paraffinhydrosols auf die Viskosität des Blutplasmas in vitro und in vivo.

Die Versuche wurden in Anlehnung an die Viskositätsversuche des vorhergehenden Abschnitts (vgl. S. 92) unternommen. In die Viskosimeter wurde ein Gemisch von frisch gewonnenem, durch Hirudinzusatz vor der Gerinnung bewahrtem Kaninchenblutplasma und Paraffinsol eingefüllt. Die Messungen wurden bei 37° vorgenommen.

Einfluß des Paraffinsols auf die Viskosität des Plasmas in vitro.

Blutentnahme 10,00 Uhr a. m., Untersuchung 11,00 Uhr a. m.
Verhinderung der Gerinnung durch Hirudin.

Viskosimeter 3.

Durchlaufszeit für destilliertes Wasser:
142,5 Sekunden

Viskosimeter 4.

Durchlaufszeit für destilliertes Wasser:
162,3 Sekunden

Versuch 6.

Mischung I: 1,6 ccm Plasma + 0,4 ccm destilliertes Wasser.

Viskosimeter 3.

Durchlaufszeit:

215,0 Sekunden
214,4 »
214,6 »

$\Phi = 214,7$ Sekunden

$i_I = 214,7 : 142,5 = \mathbf{1,507}$

Mischung II: 1,6 ccm Plasma + 0,4 ccm Paraffinhydrosol.

Viskosimeter 4.

Durchlaufszeit:

243,3 Sekunden
243,6 »

$\Phi = 243,5$ Sekunden

$i_{II} = 243,5 : 162,3 = \mathbf{1,500}$

$$\frac{i_{II}}{i_I} = \mathbf{0,996}.$$

Versuch 7.

Mischung I: 1,2 ccm Plasma + 0,8 ccm destilliertes Wasser.	Mischung II: 1,2 ccm Plasma + 0,8 ccm Paraffinhydrosol.
Viskosimeter 3.	Viskosimeter 4.
Durchlaufszeit:	Durchlaufszeit:
189,4 Sekunden	215,0 Sekunden
189,4 »	214,8 »
189,3 »	215,4 »
$\Phi = 189{,}4$ Sekunden	$\Phi = 215{,}1$ Sekunden
$i = 189{,}4 : 142{,}5 = \mathbf{1{,}329}$	$i_{II} = 215{,}1 : 162{,}3 = \mathbf{1{,}325}$

$$\frac{i_{II}}{i_I} = \mathbf{0{,}997}.$$

Versuch 8.

Mischung I: 1 ccm Plasma + 1 ccm destilliertes Wasser.	Mischung II: 1 ccm Plasma + 1 ccm Paraffinsol.
Viskosimeter 3.	Viskosimeter 4.
Durchlaufszeit:	Durchlaufszeit:
179,0 Sekunden	203,0 Sekunden
179,0 »	202,8 »
178,6 »	203,2 »
180,0 »	$\Phi = 203{,}0$ Sekunden
$\Phi = 179{,}2$ Sekunden	$i_{II} = 203 : 162{,}3 = \mathbf{1{,}251}$
$i_I = 179{,}2 : 142{,}5 = \mathbf{1{,}258}$	

$$\frac{i_{II}}{i_I} = \mathbf{0{,}995}.$$

Es ergibt sich also in allen drei Versuchen ein äußerst geringer, aber gleichsinniger Einfluß des Paraffinzusatzes im Sinne einer Viskositätsverringerung, der um so verwertbarer ist, als ein einfach additiver Einfluß des zugesetzten Paraffinsols mit seiner über die innere Reibung des wässerigen Dispersionsmittels erhöhten Viskosität (vgl. S. 92) eine Viskositätsvermehrung erwarten ließe. Die Viskositätsverringerung beträgt für die wechselnden Zusatzmengen von Paraffinsol 0,4 bzw. 0,3 bzw. 0,5%, im Durchschnitt also **0,4%**. Der Betrag liegt gewiß nahe, aber doch wohl noch nicht in der Fehlerbreite, die für die Eichung der Viskosimeter in Rechnung gesetzt werden könnte. Immerhin ist das Resultat nur mit Vorbehalt zu betrachten.

Um zu prüfen, ob diese Verhältnisse etwa verändert sind, wenn die Viskosität von Blutplasma eines mit Paraffininjektionen vorbehandelten Tieres mit der Viskosität des Blutplasmas eines bloß mit destilliertem Wasser gespritzten Tieres verglichen wird, wurden Viskositätsmessungen des Plasmas nach intravenösen Paraffininjektionen in vivo vorgenommen. Einem Kaninchen (2) wurden 20 ccm Paraffinhydrosol, also eine Dosis, die regelmäßig Fieber erzeugt, in die Ohrvene eingespritzt, dem Kontrolltier (1) wurden 20 ccm destilliertes Wasser injiziert. Beiden Tieren wurden vor der Injektion sowie 1 bzw. $1^1/_2$ Stunden nach derselben Plasmaproben zur Viskositätsprüfung entnommen.

Versuch 9.

Viskosität des Plasmas nach Injektion von Paffin und destilliertem Wasser.

Kaninchen 1.

Viskosität des Plasmas vor der Injektion des destillierten Wassers.

Viskosimeter 1.

Durchlaufszeit:

261,4 Sekunden
261,0 »
261,2 »
261,2 »

$\Phi = 261,2$ Sekunden

$i_{\mathrm{I}} = 261,2 : 161,2 =$ **1,620.**

Injektion von 20 ccm destilliertem Wasser. Untersuchung 1 Stunde nach der Injektion.

Viskosimeter 3.

Durchlaufszeit:

219,0 Sekunden
218,0 »
218,8 »
218,4 »

$\Phi = 218,6$ Sekunden

$i_{\mathrm{II}} = 218,6 : 142,5 =$ **1,534.**

Kaninchen 2.

Viskosität des Plasmas vor der Injektion von 20 ccm Paraffinsol.

Viskosimeter 3.

Durchlaufszeit:

237,1 Sekunden
237,0 »
237,2 »
237,4 »

$\Phi = 237,2$ Sekunden

$i_{\mathrm{IV}} = 237,2 : 142,5 =$ **1,663.**

Injektion von 20 ccm Paraffinsol. Untersuchung 1 Stunde nach der Injektion.

Viskosimeter 1.

Durchlaufszeit:

258,4 Sekunden
258,2 »
258,2 »
258,4 »

$\Phi = 258,3$ Sekunden

$i_{\mathrm{V}} = 258,3 : 161,2 =$ **1,602.**

Kaninchen 1.	Kaninchen 2.
Untersuchung $1^1/_2$ Stunden nach der Injektion.	Untersuchung $1^1/_2$ Stunden nach der Injektion.
Viskosimeter 1.	Viskosimeter 3.
Durchlaufszeit:	Durchlaufszeit:
243,5 Sekunden	227,2 Sekunden
243,5 »	226,8 »
243,5 »	226,6 »
	226,6 »
$\Phi = 243{,}5$ Sekunden	$\Phi = 226{,}8$ Sekunden
$i_{III} = 243{,}5 : 161{,}2 = \mathbf{1{,}511}$.	$i_{VI} = 226{,}8 : 142{,}5 = \mathbf{1{,}592}$.

Setzt man die inneren Reibungen der beiden vor der Behandlung mit destilliertem Wasser bzw. Paraffinsol entnommenen Plasmaproben (i_I bzw. i_{IV}) gleich 1, so ergeben sich die folgenden Änderungen der Viskosität im Verlauf des Versuchs:

Tier 1 (Aq. dest.) $i_I : i_{II} : i_{III} = 1 : 0{,}947 : 0{,}933$.
Tier 2 (Paraffinsol) $i_{IV} : i_V : i_{VI} = 1 : 0{,}963 : 0{,}957$.

Sowohl destilliertes Wasser wie Paraffinsol verringern also, in die Ohrvene gespritzt, im Verlauf der nächsten $1^1/_2$ Stunden zunehmend die Viskosität des Plasmas des behandelten Tieres.

Während jedoch beim Versuch in vitro Paraffinzusatz die Plasmaviskosität stärker als einfacher Zusatz von destilliertem Wasser verringert, kam in diesem Versuche der umgekehrte Einfluß zustande.

Die durch Paraffinsolinjektion bewirkte Viskositätsverringerung des Blutplasmas war geringer als die durch Einspritzung destillierten Wassers hervorgerufene. Ob dies ein gesetzmäßiger Befund ist, könnte erst nach weiteren Versuchen an einer größeren Zahl von Tierindividuen ausgesagt werden.

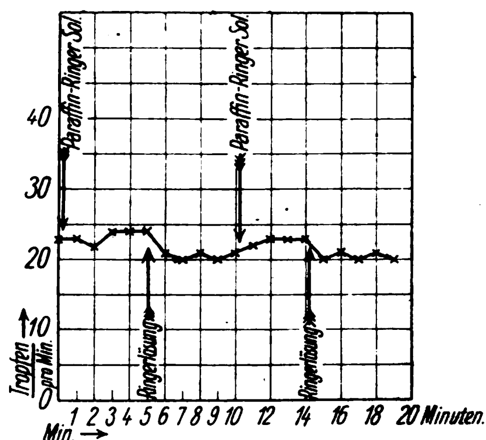
3. Wirkung des Paraffinsols auf das Gefäßpräparat.

Als Methode zur Untersuchung der Einwirkung des Paraffinsols auf die Kontraktilität der Blutgefäße wählten wir das Krawkowsche Verfahren (7), bei welchem der überlebende Gefäßapparat des Kaninchenohrs von der Arterie aus durchströmt und die Tropfenzahl der aus der Summe der Ohrvenen ausströmenden Flüssigkeit registriert wird. Als Durchströmungslösung verwendeten wir eine Ringerlösung. Sie wurde im Versuch ersetzt durch ein Paraffin-Ringersol, das nach der eingangs beschriebenen Methode, jedoch unter Benutzung von Ringerlösung an Stelle des destillierten Wassers und unter Zusatz einer geringen, bei der Fällungswirkung der Ringersalze unentbehrlichen Gelatinekonzentration als Schutzkolloid hergestellt war.

Versuch 10 (vgl. Kurve 1).

Vergleichende Untersuchung der Paraffin-Ringerlösung und gewöhnlicher Ringerlösung am Gefäßapparat des überlebenden Kaninchenohrs. In beiden Lösungen befindet sich ein 0,001 %iger Gelatinezusatz.

Durchströmungslösung:	Tropfenzahl in der Minute:	Durchströmungslösung:	Tropfenzahl in der Minute:
Paraffin-Ringersol	23	Paraffin-Ringersol	22
»	23	»	23
»	22	»	23
»	24	»	23
»	24	Ringerlösung	20
»	24	»	21
Ringerlösung	21	»	20
»	20	»	21
»	21	»	21
»	20		
»	21		



Kurve 1.

Der Unterschied der Tropfenzahl ist deutlich größer als daß er durch die geringfügige Verschiedenheit der Oberflächenspannung erklärt werden könnte (vgl. oben S. 91).

Die Paraffin-Ringerlösung wirkt also, verglichen mit einer reinen Ringerlösung, leicht gefäßerweiternd am Ohrpräparat.

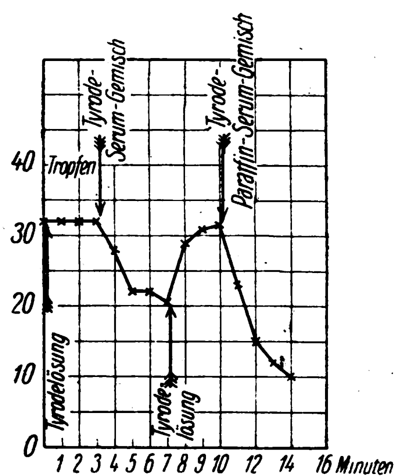
In einem zweiten Versuch wurde nun geprüft, ob ein Zusatz von Paraffinsol zu Serum dessen Wirksamkeit am Ohrgefäßpräparat verändert. Zur Herstellung des Sols wurde diesmal Tyrodelösung verwendet unter sonst gleichen Bedingungen. Um die etwaige Reaktion zwischen Paraffin und Serum zu erleichtern, schüttelten wir ein Gemisch beider (1:1)

1 Stunde in der Schüttelmaschine. Wir verglichen die Wirksamkeit des Paraffinserums mit der Wirksamkeit eines in gleichem Verhältnis mit einfacher Tyrodelösung vermischten und der gleichen Schüttelbehandlung unterzogenen Serums (Versuch 11, 12 und 13a). Während diese Prüfungen mit unbehandeltem Serum (aktiv) ausgeführt wurden, wurde auch noch eine weitere Prüfung (Versuch 13b) angeschlossen, für welche die serumhaltigen Lösungen durch 90 Minuten bei 56° inaktiviert worden waren (inaktiv). Da Rinderserum eine zu starke vasokonstriktorische Wirkung entfaltete, kam bei den Versuchen das schwächer wirkende Pferdeserum zur Anwendung.

Vergleich der Gefäßwirkung von Tyrodelösungen, Tyrode-Serumgemischen 1:1 und Tyrode-Paraffin-Serumgemischen 1:1.

Versuch 11 (vgl. Kurve 2).

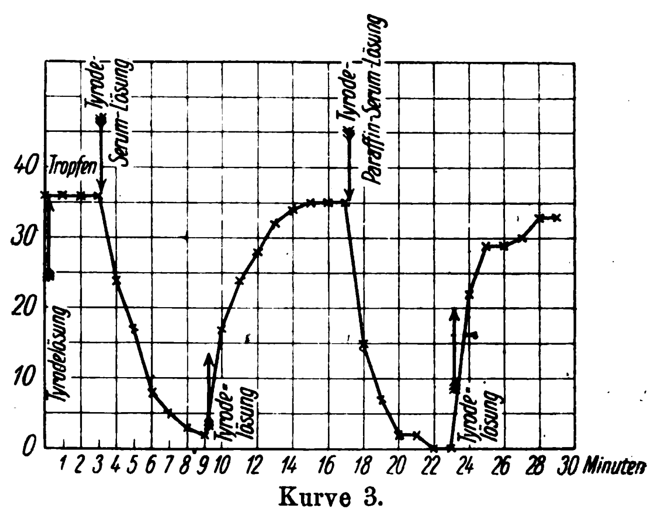
Durchströmungslösung:	Tropfenzahl in der Minute:
Tyrodelösung	32
»	32
»	32
»	32
Tyrode-Serumgemisch (aktiv)	28
»	22
»	22
»	20,5
Tyrodelösung	29
»	31
»	31,5
Tyrode-Paraffin-Serumgemisch (aktiv)	23
»	15
»	12
»	10



Kurve 2.

Versuch 12 (vgl. Kurve 3).

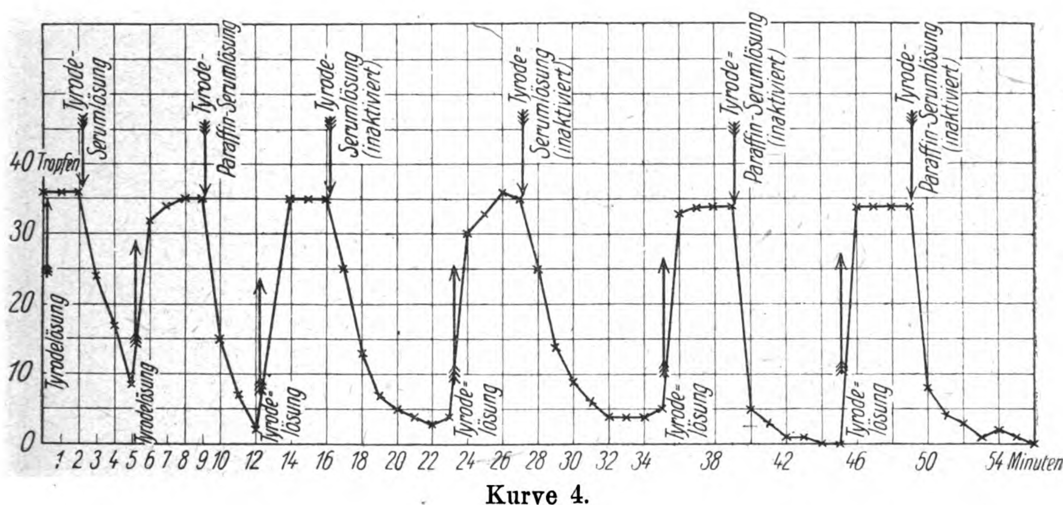
Durchströmungslösung:	Tropfenzahl in der Minute:
Tyrodelösung	36
»	36
»	36
»	36
Tyrode-Serumgemisch (aktiv)	24
»	17
»	8
»	5
»	3
»	2
Tyrodelösung	17
»	24
»	28
»	32
»	34
»	35
»	35
»	35
Tyrode-Paraffin-Serumgemisch (aktiv)	15
»	7
»	2
»	2
»	0
»	0
Tyrodelösung	22
»	29
»	29
»	30
»	33
»	33



Kurve 3.

Versuch 13a (vgl. Kurve 4).

Durchströmungslösung;	Tropfenzahl in der Minute:
Tyrodelösung	36
»	36
»	36
Tyrode-Serumgemisch (aktiv)	24
»	17
»	9
Tyrodelösung	32
»	34
»	35
»	35
Tyrode-Paraffin-Serumgemisch (aktiv)	15
»	7
»	2



Kurve 4.

Es ergaben sich also deutliche Unterschiede in der Wirksamkeit des Paraffin-Serumgemisches gegenüber der des einfachen Tyrode-Serumgemisches.

Die Paraffinbehandlung erhöht deutlich die vasokonstriktorische Wirksamkeit des Serums.

Nachdem wir so eine deutliche biologische Wirkung des Paraffins beobachtet hatten, dachten wir daran, ob ein durch Paraffineinwirkung verändertes Serum nicht auch Wirkungen am ganzen Tier entfalten kann. Leider konnte die Absicht dieser Prüfungen infolge des Kriegsausbruchs nicht durchgeführt werden. Wir verfügen zunächst nur über einige vorläufige Versuche, in denen wir Mäusen mit Paraffin vorbehandeltes Meerschweinchenserum intravenös injizierten. In dieser Versuchsanordnung trat keine feststellbare Wirkung ein.

Versuch 13b (vgl. Kurve 4).

Durchströmungslösung:	Tropfenzahl in der Minute:
Tyrodelösung	35
»	35
»	35
Tyrode-Serumgemisch (inaktiv)	25
»	13
»	7
»	5
»	4
»	3
»	4
Tyrodelösung	30
»	33
»	36
»	35
Tyrode-Serumgemisch (inaktiv)	25
»	14
»	9
»	6
»	4
»	4
»	4
»	5
Tyrodelösung	33
»	34
»	34
»	34
Tyrode-Paraffin-Serumgemisch (inaktiv)	5
»	3
»	1
»	1
»	0
»	0
Tyrodelösung	34
»	34
»	34
»	34
Tyrode-Paraffin-Serumgemisch (inaktiv)	8
»	4
»	3
»	1
»	2
»	1
»	0

IV. Fieberversuche.

Nach allen diesen Prüfungen des Paraffinhydrosols in physikalisch-chemischer Richtung und in bezug auf greifbare biologische Wirkungen anderer Art wandten wir uns der Fieberwirkung des Sols zu, die den Ausgangspunkt der ganzen Frage gebildet hat.

Dabei war besondere Sorgfalt auf die Einzelheiten der Versuche zu richten. Den Versuchstieren — ausgewachsenen, gleichmäßig mit Rüben und Trockenfutter ernährten Kaninchen — wurden unter aseptischen Kautelen die zu prüfenden Lösungen in die Ohrvene gespritzt. Aufbinden der Tiere wurde wegen der dabei erfolgenden Temperatursenkung grundsätzlich gemieden. Neben sorgfältiger Reinigung der Injektionsstelle und Sterilität von Lösung und Spritze wurde auch auf Vermeidung des »Wasserfehlers« geachtet. Alle Lösungen wurden möglichst frisch hergestellt und aus Wasser bereitet, das besonders sorgfältig in einem Destillationsapparat aus Jenenser Glas mit Schliffverbindungen destilliert worden war.

1. Vorversuche.

a) Wasser.

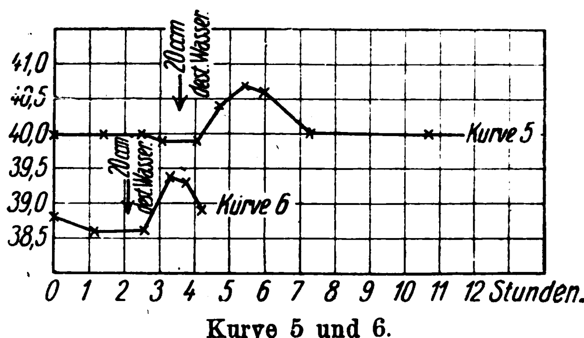
Wir stellten zunächst durch Vorversuche fest, daß durch intravenöse Einspritzung von 20 ccm »wasserfehlerfreien«, frischbereiteten destillierten Wassers leichte Fiebersteigerungen eintreten können.

Versuch 14 (vgl. Kurve 5).

Zeit:	Temperatur:
7h 30′	40,0°
8h 55′	40,0°
10h 00′	40,0°
10h 40′	39,9°
11h 05′	Injektion: 20 ccm destilliertes Wasser
11h 35′	39,9°
12h 10′	40,4°
1h 00′	40,7°
1h 30′	40,6°
2h 45′	40,0°
6h 15′	40,0°

Versuch 15 (vgl. Kurve 6).

Zeit:	Temperatur:
8h 55′	38,8°
10h 00′	38,6°
11h 00′	Injektion: 20 ccm destilliertes Wasser
11h 30′	38,6°
12h 05′	39,4°
12h 40′	39,3°
1h 05′	38,9°



Kurve 5 und 6.

Die Wirkung ist vermutlich nicht konstant, wenigstens führt Bock (1) (S. 14) zwei Versuche an, wo jede Temperaturerhöhung ausblieb.

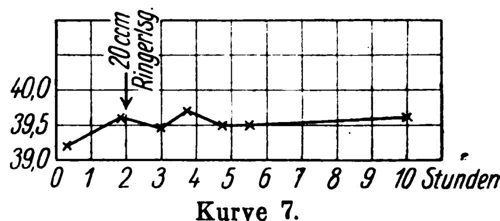
b) Kochsalz.

Ebenso ruft die Injektion von 20 ccm physiologischer Kochsalzlösung, wie hinreichend bekannt, häufig leichte Temperatursteigerungen hervor (z. B. Versuch 18, Kurve 9). Daß diese bekannte Wirkung des Natriumions nur eine Erregbarkeitssteigerung des Temperaturzentrums bedeutet, nicht aber eine unmittelbare Erregung, konnte besonders deutlich in Nebenversuchen dargetan werden, in denen wir die Abhängigkeit des Kochsalzfiebers von der injizierten Kochsalzmenge prüften. Da wir zu diesem Zwecke das gleiche Volumen wie in den vorhergehenden Kochsalzversuchen, jedoch eine höhere Kochsalzkonzentration benutzten, konnten wir uns gleichzeitig auch über den Wirkungsgrad hypertonischer Lösungen unterrichten. Weder die Anisotonie dieser konzentrierteren (1,8 bis 2,5%igen) Lösungen, noch auch die dabei vorgenommene Erhöhung der absoluten Menge einverleibten Natriumions vermochten größere Sicherheit im Auftreten des Kochsalzfiebers herbeizuführen. Das Auftreten des Kochsalzfiebers bleibt unregelmäßig (vgl. Versuch 20—24, Kurve 11—15). Das Natriumion bewirkt immer nur eine Erregbarkeitssteigerung, die sich je nach dem Zustande des Individuums in Fiebererscheinung offenbart oder latent bleibt.

Im Gegensatz zu der Wirkung des destillierten Wassers und der Kochsalzlösung sind Ringerlösungen in bezug auf Temperatursteigerungen bekanntlich immer indifferent. Ein Beispiel liefert Versuch 16 (Kurve 7).

Versuch 16 (vgl. Kurve 7).

Zeit:		Temperatur:
9h 45′		39,2°
11h 20′		39,6°
11h 30′	Injektion: 20 ccm	Ringerlösung
12h 30′		39,45°
1h 15′		39,7°
2h 15′		39,5°
3h 00′		39,5°
7h 25′		39,6°



Kurve 7.

Meine Ergebnisse mit Kochsalz- und Ringerlösung stimmen vollkommen mit denen von Bock (1), sowie verschiedener anderer bei ihm erwähnten Autoren überein.

Versuch 17 (vgl. Kurve 8).

Zeit:	Temperatur:
8h 00′	39,4°
9h 15′	39,8°
10h 15′	39,6°
11h 00′ Injektion: 20 ccm 0,9%ige NaCl-Lösung	
11h 30′	39,2°
12h 15′	39,4°
12h 50′	39,5°

Versuch 18 (vgl. Kurve 9).

Zeit:	Temperatur:
8h 10′	39,5°
9h 45′	39,3°
10h 45′	39,2°
11h 00′ Injektion: 20 ccm 0,9%ige NaCl-Lösung	
11h 30′	39,5°
12h 10′	39,8°
2h 25′	39,4°

Versuch 19 (vgl. Kurve 10).

Zeit:	Temperatur:
8h 15′	39,4°
9h 55′	39,1°
10h 20′ Injektion: 20 ccm 0,9%ige NaCl-Lösung	
11h 15′	39,3°
11h 45′	39,1°
12h 20′	39,1°

Versuch 20 (vgl. Kurve 11).

Zeit:	Temperatur:
8h 00′	38,5°
9h 30′	38,5°
10h 05′ Injektion: 20 ccm 1,8%ige NaCl-Lösung	
10h 50′	38,7°
11h 25′	38,6°
12h 05′	38,5°

Versuch 21 (vgl. Kurve 12).

Zeit:	Temperatur:
8h 10′	38,0°
9h 30′	38,3°
10h 20′ Injektion: 20 ccm 1,8%ige NaCl-Lösung	
10h 25′	38,3°
10h 55′	38,8°
11h 35′	38,7°
12h 10′	38,5°

Versuch 22 (vgl. Kurve 13).

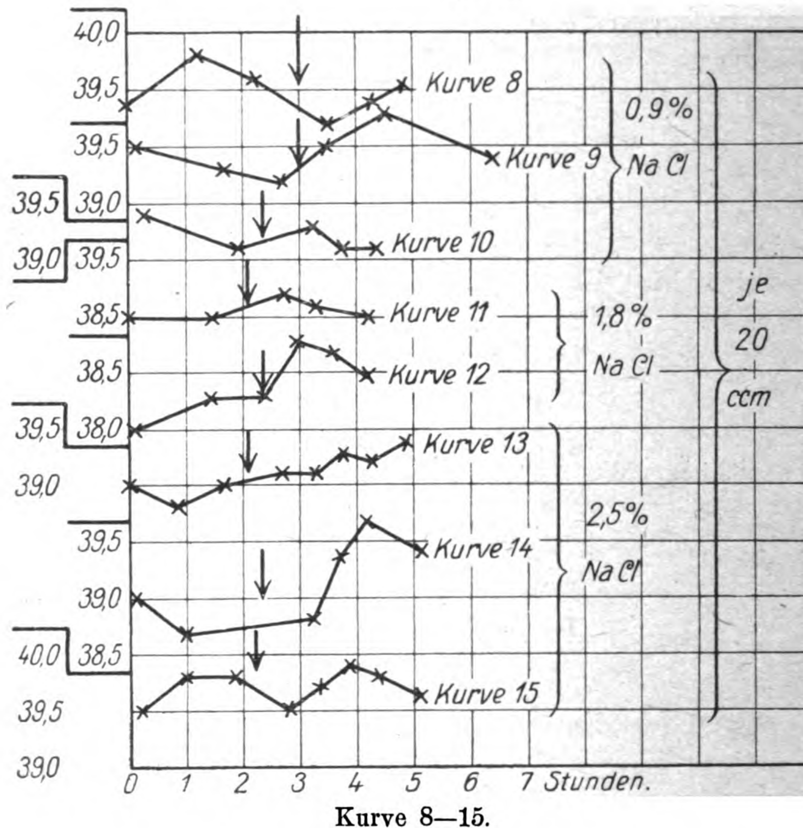
Zeit:	Temperatur.
8h 00′	39,0°
8h 50′	38,8°
9h 40′	39,0°
10h 00′ Injektion: 20 ccm 2,5%ige NaCl-Lösung	
10h 45′	39,1°
11h 15′	39,1°
11h 45′	39,3°
12h 15′	39,2°
12h 55′	39,4°

Versuch 23 (vgl. Kurve 14).

Zeit:	Temperatur:
$8^{h}\ 15'$	39,0°
$9^{h}\ 00'$	38,7°
$10^{h}\ 20'$ Injektion: 20 ccm 2,5 %ige NaCl-Lösung	
$11^{h}\ 10'$	38,8°
$11^{h}\ 40'$	39,4°
$12^{h}\ 10'$	39,7°
$1^{h}\ 05'$	39,4°

Versuch 24 (vgl. Kurve 15).

Zeit:	Temperatur:
$8^{h}\ 10'$	39,5°
$9^{h}\ 00'$	39,8°
$9^{h}\ 50'$	39,8°
$10^{h}\ 15'$ Injektion: 20 ccm 2,5 %ige NaCl-Lösung	
$10^{h}\ 45'$	39,5°
$11^{h}\ 25'$	39,7°
$11^{h}\ 55'$	39,9°
$12^{h}\ 25'$	39,8°
$1^{h}\ 05'$	39,6°



Kurve 8—15.

Die Versuche über den Wirkungsgrad des Natriumions liefern einen Beleg für die von W. Heubner (9) geäußerte Auffassung vom »Kochsalzfieber«. Gegenüber H. Freund (8), der den ungleichmäßigen Ausfall der Temperaturversuche mit Kochsalzlösungen darauf zurückführte, daß eine dem Kochsalz regelmäßig zukommende fiebererregende Wirkung durch unterdrückende, in den einzelnen Versuchen ungleichmäßig zur Geltung kommende Momente aufgehoben werde (z. B. jahreszeitliche oder Ernährungsdifferenzen), sprach er die Ansicht aus, daß dem Natriumion seinerseits eine zum Fieber disponierende Fähigkeit zugeschrieben werden müsse,

die je nach dem Grade der Mitwirkung auslösender, d. h. fiebererregender Faktoren sich in Fieber äußere oder aber latent bleibe. Heubners Anschauung deckt sich also mit der von H. H. Meyer (10), daß das Natriumion den am Fieberzentrum erregbarkeitssteigernden Agenzien zuzurechnen sei.

c) Gelatine und Rohrzucker.

Diese Feststellungen, die veranlassen mußten, Paraffinlösungen in destilliertem Wasser oder in Kochsalzlösungen zu meiden und nur mit Paraffin-Ringerlösung zu arbeiten, waren noch keine hinreichende Grundlage für die eigentlichen Paraffinfieberversuche. Denn die Ringerlösung ist nach unseren physikalisch-chemischen Versuchen kein indifferenter Träger des kolloidalen Paraffins; hat sie doch eine ausgeprägte Fällungswirkung, während es uns darauf ankommen mußte, das Paraffin auch in seiner feinsten Verteilung zur Anwendung zu bringen.

Um Lösungen injizieren zu können, die einer Zustandsänderung noch nicht unterlegen waren, war es erforderlich, das Ringer-Paraffinsol entweder durch Hinzunahme von Schutzkolloiden zu stabilisieren oder die Ringerlösung zu ersetzen durch eine isotonische Rohrzuckerlösung. Aus diesem Grunde wurden Versuche notwendig, die eine etwaige Fieberwirkung der Gelatine oder des Rohrzuckers ausschalten ließen (Versuche 25—30, Kurven 16—21).

α) Prüfung der Fieberwirkung von Ringer-Gelatinelösungen.

$\alpha\alpha$) Gelatinekonzentration 0,1%.

Versuch 25 (vgl. Kurve 16).

Zeit:	Temperatur:
3^h 50′	40,2°
4^h 10′	40,2°
4^h 20′ Injektion: 20 ccm 0,1%ige Ringer-Gelatinelösung	
5^h 30′	40,0°
6^h 00′	40,1°

Versuch 26 (vgl. Kurve 17).

Zeit:	Temperatur:
3^h 55′	40,25°
4^h 25′	40,15°
4^h 30′ Injektion: 20 ccm 0,1%ige Ringer-Gelatinelösung	
5^h 05′	39,9°
5^h 35′	40,1°
6^h 05′	40,0°

$\beta\beta$) Gelatinekonzentration 0,4%.

Versuch 27 (vgl. Kurve 18).

Zeit:	Temperatur:
3^h 40′	40,15°
4^h 05′	40,1°
4^h 15′ Injektion: 20 ccm 0,4%ige Ringer-Gelatinelösung	
5^h 00′	40,8°

Versuch 28 (vgl. Kurve 19).

Zeit:	Temperatur:
3^h 45′	40,3°
4^h 10′	40,2°
4^h 20′ Injektion: 20 ccm 0,4%ige Ringer-Gelatinelösung	
5^h 15′	40,9°

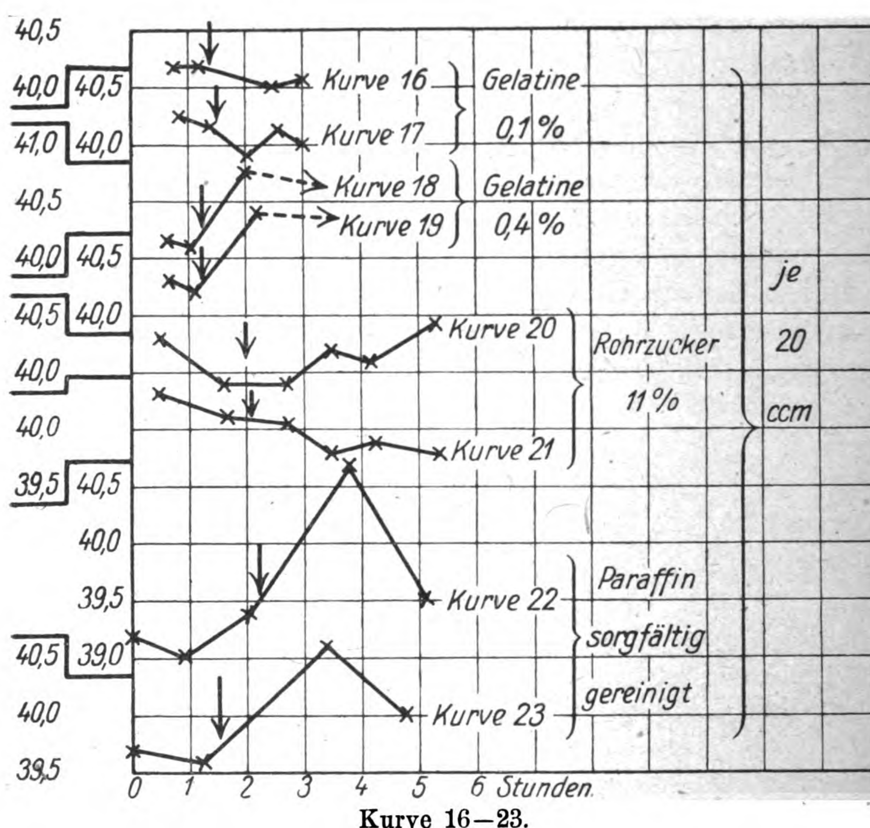
β) Prüfung der Fieberwirkung von Zuckerlösungen.

Versuch 29 (vgl. Kurve 20).

Zeit:	Temperatur:
4h 30′	40,3°
5h 40′	39,9°
6h 00′ Injektion: 20 ccm 11 %ige Rohrzuckerlösung	
6h 45′	39,9°
7h 30′	40,2°
8h 10′	40,1°
9h 15′	40,4°

Versuch 30 (vgl. Kurve 21).

Zeit:	Temperatur:
4h 30′	40,3°
5h 40′	40,1°
6h 10′ Injektion: 20 ccm 11 %ige Rohrzuckerlösung	
6h 45′	40,05°
7h 30′	39,8°
8h 15′	39,9°
9h 20′	39,8°



Kurve 16—23.

Gelatinelösungen wirken also erst von Konzentrationen über 0,1 % an temperatursteigernd. Die Injektion von 20 oder 40 ccm einer 0,001 %igen Gelatinelösung, derjenigen Konzentration, welche zur Stabilisierung erforderlich ist, darf also als weit unter der Schwelle der Wirksamkeit liegend angesehen werden.

Eben so sind Injektionen von Rohrzuckerlösungen isotonischer Konzentration frei von Fieberwirkungen.

d) Beimengungen des Paraffins.

Bei allen Fieberexperimenten mit indifferenten Teilchen ist, wie eingangs erwähnt, der Verdacht einer Wirksamkeit beigemengter dritter Stoffe naheliegend. Bei unseren Paraffinfiebern konnte ein solcher Verdacht an Verunreinigungen des Handelsparaffins anknüpfen. Dieses wurde daher einer Reinigung unterzogen durch die Beseitigung aller etwaigen, in Petroläther unlöslichen Beimengungen. Filtration der Petrolätherlösung (Staubteilchen, Mikroorganismen) und mehrfaches Schütteln gegen destilliertes Wasser (Bakterientoxine, Eiweißkörper u. ä.) dienten der Vorbereitung solcher gereinigten Paraffinsole, die nach Verjagen des Petroläthers nach unserer früher beschriebenen Methode hergestellt und zu besonderen, der Reinheitsfrage gewidmeten Versuchen verwendet wurden. Sie unterschieden sich keineswegs durch geringere Fieberwirksamkeit von den Solen des nicht weiter behandelten Handelsparaffins (Versuche 32 und 33, Kurven 23 und 24).

Versuch 31 (vgl. Kurve 22).

Zeit:		Temperatur:
9^{h} 00′		39,2°
9^{h} 50′		39,0°
11^{h} 10′		39,3°
11^{h} 15′	Injektion: 20 ccm gereinigtes Paraffinsol	
12^{h} 40′		40,7°
2^{h} 10′		39,5°

Versuch 32 (vgl. Kurve 23).

Zeit:		Temperatur:
9^{h} 05′		39,7°
10^{h} 15′		39,6°
10^{h} 25′	Injektion: 20 ccm gereinigtes Paraffinsol	
10^{h} 25′		40,6°
1^{h} 40′		40,0°

2. Hauptversuche (mit Paraffin).

Nach diesen Vorprüfungen konnten Fieberversuche mit Paraffinhydrosol auf fester Grundlage und in verschiedenen Variationen angestellt werden. Jetzt konnten stabilisierte isotonische Paraffinlösungen injiziert werden, bei denen die Erhaltung des Dispersitätsgrades bis zum Augenblick der Injektion entweder durch Gelatineschutz (Versuche 36—41, Kurven 27—32) oder durch Dispersion in Zuckerlösung (Versuche 33—35, Kurven 24—26) sichergestellt war.

Die Fieberwirkung dieser stabilisierten Paraffinhydrosole konnte dann verglichen werden mit der Wirksamkeit von Paraffinsol, das bereits vorher eine Zustandsänderung durch seinen Gehalt an Ringersalz erlitten hatte (Versuch 42, Kurve 33).

a) Fieberwirkung von Paraffinsolen in 11%iger Rohrzuckerlösung.

Versuch 33 (vgl. Kurve 24).

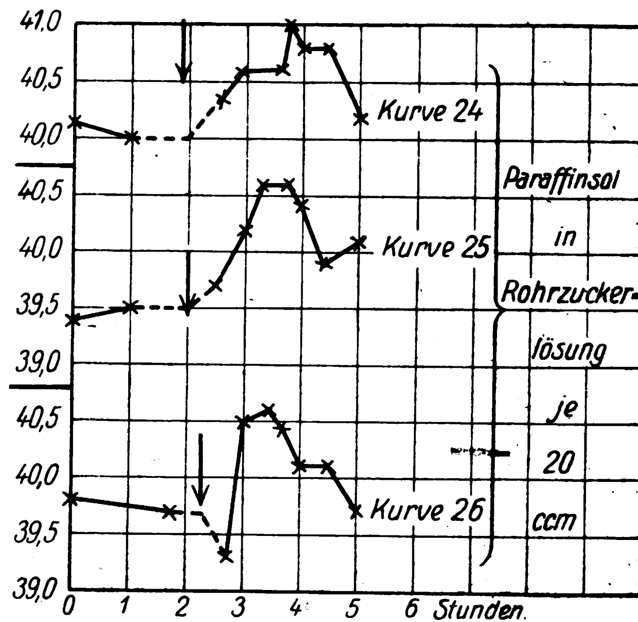
Zeit:	Temperatur:
3^h 40′	40,15°
4^h 40′	40,0°
5^h 35′ Injektion: 20 ccm Paraffinsol in Rohrzuckerlösung	
6^h 15′	40,35°
6^h 37′	40,6°
7^h 00′	40,6°
7^h 20′	41,0°
7^h 40′	40,8°
8^h 00′	40,8°
8^h 40′	40,2°

Versuch 34 (vgl. Kurve 25).

Zeit:	Temperatur:
3^h 50′	39,4°
4^h 55′	39,5°
5^h 50′ Injektion: 20 ccm Paraffinsol in Rohrzuckerlösung	
6^h 25′	39,7°
6^h 50′	40,2°
7^h 10′	40,6°
7^h 30′	40,6°
7^h 50′	40,4°
8^h 10′	39,9°
8^h 50′	40,1°

Versuch 35 (vgl. Kurve 26).

Zeit:	Temperatur:
3^h 50′	39,8°
5^h 30′	39,7°
6^h 00′ Injektion: 20 ccm Paraffinsol in Rohrzuckerlösung	
6^h 30′	39,3°
6^h 55′	40,5°
7^h 15′	40,6°
7^h 35′	40,4°
7^h 55′	40,1°
8^h 15′	40,1°
8^h 55′	39,7°



Kurve 24—26.

b) Fieberwirkung von gelatinegeschützten Paraffinsolen in Rohrzuckerlösung.

Versuch 36 (vgl. Kurve 27).

Zeit:	Temperatur:
4h 00′	39,4°
5h 15′	39,8°
5h 35′	39,7°
5h 50′ Injektion: 20 ccm gelatinegeschütztes Paraffinsol in Rohrzuckerlösung	
6h 10′	39,5°
6h 40′	40,3°
7h 00′	40,4°
7h 30′	40,1°
8h 00′	40,4°
8h 50′	39,7°
9h 30′	39,2°

Versuch 37 (vgl. Kurve 28).

Zeit:	Temperatur:
4h 00′	39,6°
5h 20′	39,5°
5h 50′ Injektion: 20 ccm gelatinegeschütztes Paraffinsol in Rohrzuckerlösung	
6h 10′	39,8°
6h 45′	40,7°
7h 05′	41,0°
7h 35′	40,3°
8h 05′	40,5°
8h 55′	39,9°
9h 35′	39,7°

Versuch 38 (vgl. Kurve 29).

Zeit:	Temperatur:
4h 10′	40,1°
5h 20′	40,2°
5h 55′ Injektion: 20 ccm gelatinegeschütztes Paraffinsol in Rohrzuckerlösung	
6h 15′	40,1°
6h 50′	40,8°
7h 10′	40,9°
7h 40′	40,8°
8h 10′	40,5°
9h 00′	40,15°
9h 40′	39,9°

c) Fieberwirkung von gelatinegeschützten Paraffinsolen in Ringerlösung.

Versuch 39 (vgl. Kurve 30).

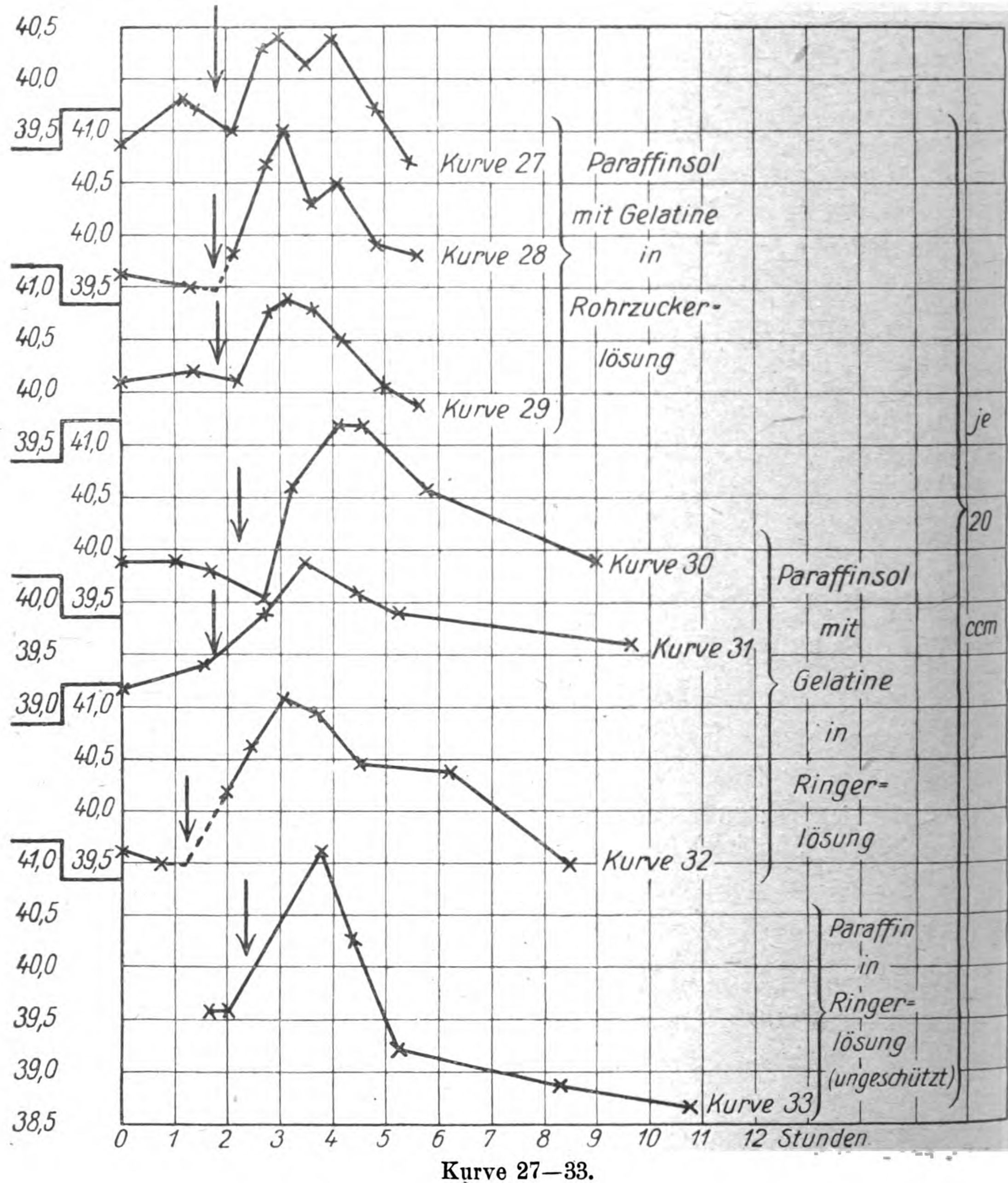
Zeit:	Temperatur:
8h 00′	39,9°
9h 05′	39,9°
9h 45′	39,8°
10h 15′ Injektion: 20 ccm gelatinegeschütztes Paraffinsol in Ringerlösung	
10h 45′	39,5°
11h 15′	40,6°
12h 05′	41,2°
12h 35′	41,2°
1h 50′	40,6°
5h 00′	39,9°

Versuch 40 (vgl. Kurve 31).

Zeit:	Temperatur:
9h 45′	39,2°
11h 20′	39,4°
11h 30′ Injektion: 20 ccm gelatinegeschütztes Paraffinsol in Ringerlösung	
12h 30′	39,9°
1h 15′	40,4°
2h 15′	40,1°
3h 05′	39,9°
7h 25′	39,6°

Versuch 41 (vgl. Kurve 32).

Zeit:		Temperatur:
10^h 35′		39,6°
11^h 15′		39,5°
11^h 45′	Injektion: 20 ccm gelatinegeschütztes Paraffinsol in Ringerlösung	
12^h 30′		40,2°
1^h 00′		40,6°
1^h 35′		41,1°
2^h 05′		40,95°
3^h 00′		40,45°
4^h 45′		40,4°
6^h 55′		39,5°



Kurve 27—33.

d) Fieberwirkung von ungeschütztem Paraffin-Ringersol.

Versuch 42 (vgl. Kurve 33).

Zeit:		Temperatur:
10^h 40′		39,6°
11^h 00′		39,6°
11^h 25′	Injektion: 20 ccm Paraffin-Ringersol, ungeschützt	
12^h 45′		41,1°
1^h 25′		40,3°
2^h 10′		39,2°
5^h 20′		38,9°
7^h 45′		38,7°

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß die Fieberwirkung die gleiche ist bei Gelatinestabilisierung oder bei Rohrzuckerverwendung ohne Gelatineschutz.

Durch den Gelatineschutz wird vermutlich die Oberflächenwirksamkeit der Paraffinteilchen verändert. So wird z. B. die hämolytische Fähigkeit des Kaolins durch Schutzkolloide aufgehoben. Bei Paraffin dürfte wohl für die hämolytische Wirksamkeit das gleiche zu gelten haben. Die Fieberwirksamkeit hingegen bleibt die gleiche, unabhängig von dem Eingriff in die Oberflächenbeschaffenheit der Paraffinteilchen, den die Einfügung von Gelatine in das kolloidale System bedeutet.

Damit stimmt das zweite Ergebnis dieser Versuchsserie überein. Auch durch die Fällungswirkung der Ringerlösung wird ja der Dispersitätsgrad, also die Oberflächenentfaltung des Systems, verringert. Trotzdem zeigt unser Vergleich zwischen Paraffinsol, das durch die Bereitung in Ringerlösung eine Zustandsänderung erlitten hatte, mit Solen, deren höherer Dispersitätsgrad bis zur Injektion unverändert erhalten blieb, keinen Unterschied in der pyrogenetischen Wirksamkeit. Diese Erfahrung stimmt gut mit den Beobachtungen Bocks überein, in dessen Untersuchungen ja auf die Stabilität der Lösungen kein Gewicht gelegt war.

e) Abhängigkeit des Paraffinfiebers von der injizierten Paraffinmenge.

Wir wollten uns nun noch ein Bild machen von dem Einfluß, den Variationen der Konzentration der injizierten Paraffinsole und der absoluten Menge der Injektionslösung auf die Höhe der Temperatursteigerung oder ihren Zeitverlauf ausüben.

α) Konzentration.

Die Konzentration wurde dadurch variiert, daß einerseits Verdünnungen der verwendeten Grundlösungen mit ihren Dispersionsmitteln hergestellt und gleiche Volumina solcher wechselnd verdünnter Lösungen injiziert wurden. Auf der anderen Seite wurde eine Konzentrationserhöhung herbeigeführt durch Einengen der Lösung. Alle diese Variationen ließen greifbare Änderungen der Höhe des Fiebers oder seines Verlaufs nicht erkennen; Variationen des Fieberverlaufs sind unter gleichen Bedingungen schon erheblich; über den Bereich dieser Schwankungen griffen die Wirkungen der abweichenden Konzentrationen nicht hinaus.

β) Absolute Menge.

Die Prüfung beliebig hoher Mengen unseres Paraffinsols wurde durch den vorzeitigen Abbruch unserer Untersuchungen bei Kriegsbeginn verhindert. Die technischen Schwierigkeiten, die uns bei den dahingehenden Vorversuchen begegneten, waren nicht unbeträchtlich. Denn die zu injizierenden Volumina müssen verhältnismäßig langsam eingespritzt werden. Wenn man zur Erleichterung der Infusion die Tiere aufbindet, so erleiden sie bekanntlich eine spontane Temperatursenkung, die noch lange Zeit einwandfreie Feststellungen erschwert.

So beschränkten wir uns darauf, an Stelle der im allgemeinen verwendeten 20 ccm Volumina von 40 ccm des gleichen Sols zu injizieren (Versuche 43 und 44, Kurven 34 und 35). Auch hierbei trat eine Steigerung in der Höhe des Fiebers nicht auf. Sehr augenfällig ist dagegen der Einfluß auf die Dauer der Fieberwirkung. Während in den vorher mitgeteilten Versuchen das Fieber meistens nach 3 bis 4 Stunden deutlich im Absinken begriffen war, blieb es bei Injektion größerer Volumina 5 Stunden lang hoch. Der Gipfel der Fieberzacke war über mehrere Stunden hingezogen.

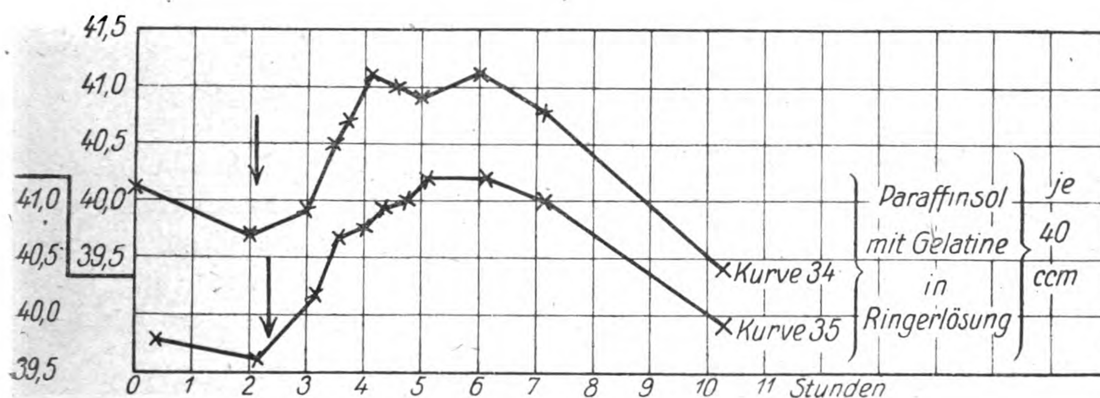
In diesem Zusammenhang sei darauf aufmerksam gemacht, daß die mitgeteilten Versuche mit Gelatine-Paraffin-Ringerlösung auch eine etwas größere Dauer zu zeigen scheinen, als die Rohrzucker-Paraffinlösungen und die ungeschützte Ringerlösung. Doch muß einstweilen die Möglichkeit eines Zufalls zugegeben werden.

Versuch 43 (vgl. Kurve 34).

Zeit:	Temperatur:
3h 00′	40,1°
5h 00′	39,7°
5h 05′ Injektion: 40 ccm geschützter Paraffin-Ringerlösung	
6h 05′	39,9°
6h 30′	40,5°
6h 45′	40,7°
7h 05′	41,1°
7h 35′	41,0°
8h 00′	40,9°
9h 00′	41,1°
10h 10′	40,8°
1h 10′	39,4°

Versuch 44 (vgl. Kurve 35).

Zeit:	Temperatur:
3h 20′	39,8°
5h 10′	39,6°
5h 15′ Injektion: 40 ccm geschützter Paraffin-Ringerlösung	
6h 10′	40,2°
6h 35′	40,7°
7h 00′	40,75°
7h 20′	40,95°
7h 45′	41,0°
8h 05′	41,2°
9h 05′	41,2°
10h 05′	41,0°
1h 15′	39,9°



Kurve 34 und 35.

Zusammenfassung.

A. Physikalisch-Chemisches.

1. Es wird ein Verfahren beschrieben zur Herstellung gleichmäßiger kolloider Paraffinlösungen von hohem Dispersitätsgrad in Wasser oder wässerigen Lösungen mit und ohne Zuhilfenahme eines Schutzkolloids in beliebig variierbarer Konzentration bis zur Höhe von 0,33 g im Liter.

2. Die physikalisch-chemischen Eigenschaften der nach diesem Verfahren hergestellten Paraffinhydrosole werden einer eingehenden Prüfung unterzogen.

3. Die optischen Eigenschaften lassen ein gleichmäßiges, fein-disperses Hydrosol erkennen, dessen Teilchen wesentlich kleiner sind als rote Blutkörperchen.

4. Oberflächenspannung und Viskosität des Dispersionsmittels werden durch die Paraffinteilchen wenig, doch eindeutig verändert; die Oberflächenspannung des wässerigen Dispersionsmittels wird um etwa 2% erniedrigt, seine innere Reibung um etwa 2% erhöht.

5. In Übereinstimmung hiermit verhält sich das Paraffinhydrosol bei eingehender Messung der Elektrolytfällung mit einer Anionen- und Kationenreihe wie ein hydrophobes (irreversibles »Suspensions-«) Kolloid. Nichtelektrolyte wie Rohr- und Traubenzucker in isosmotischer Konzentration haben keine Flockungswirkung.

Im Kataphoreseversuch erweist sich die positive Ladung der Paraffinteilchen.

6. Der Empfindlichkeit solcher hydrophober Sole entsprechend wird das Paraffinsol durch Ringerlösung sowohl wie durch Serum ausgefällt.

7. Gelatine verhindert in einer Konzentration von 0,001% als Schutzkolloid diese Fällung.

8. Vergleiche eines »emulsoiden« mit Paraffinum liquidum hergestellten Systems mit dem »suspensoiden« festen Paraffin zeigen, daß der Aggregatzustand der Teilchen für die physikalisch-chemischen Eigenschaften der Paraffinsysteme ohne Bedeutung ist. Auch die kolloide Emulsion besitzt alle Eigenschaften eines hydrophoben (irreversiblen) Systems.

B. Biologisches.

9. Entsprechend der Wirksamkeit anderer, in höherer Konzentration prüfbarer Suspensionskolloide entfaltet das Paraffinhydrosol — freilich minimale — hämolytische Wirkungen im Reagenzglasversuch.

10. Die Viskosität von Blutplasma wird durch Zusatz von Paraffinsol (in vitro) sehr wenig herabgesetzt.

11. Am überlebenden Gefäßapparat bewirkt die Durchströmung mit geschütztem Paraffinhydrosol eine geringfügige Gefäßerweiterung. Schüttelbehandlung von Blutserum mit Paraffinhydrosol steigert sehr deutlich dessen vasokonstriktorische Wirkung.

Fieberwirkung.

12. Destilliertes Wasser, Kochsalzlösung und Gelatinelösung vermögen bereits für sich Temperatursteigerungen

hervorzurufen; isotonische Zuckerlösungen und Ringerlösung haben dagegen keine Fieberwirkung.

13. Das Kochsalzfieber tritt unregelmäßig auf und erweist sich in breiten Grenzen als unabhängig von (der Konzentration und) der absoluten Menge der einverleibten Natriumionen; dies spricht für eine »disponierende«, erregbarkeitssteigernde Wirkung mehr als für eine direkt fiebererzeugende. Reine Kochsalzlösungen sind ebenso wie destilliertes Wasser ungeeignete Dispersionsmittel zum Studium des Paraffinfiebers.

14. Die Fieberwirkung der Gelatine ist an Konzentrationen über 0,1% gebunden; die zum Flockungsschutz ausreichende Konzentration von 0,001% kann daher ohne Gefahr störenden Einflusses verwendet werden.

15. Auf Grund dieser Erfahrungen wurden Paraffinhydrosole geprüft, bei denen eine Fieberwirkung durch Beimischungen sowie eine Zustandsänderung vor der Injektion mit Sicherheit verhütet war. (Rohrzucker-Paraffinsole, geschützte Rohrzucker-Paraffinsole, geschützte Ringer-Paraffinsole.) Sie alle erzeugen in gleicher Weise Fieber. Die übereinstimmende Fieberwirkung geschützter und ausflockbarer Paraffinhydrosole — wie sie auch Bock ausschließlich verwendet hatte — erweist die Unabhängigkeit des Paraffinfiebers vom kolloid-chemischen Zustande.

16. Von der Paraffinkonzentration ist die Fieberwirkung in breiten Grenzen unabhängig. Dagegen hat Steigerung der absoluten Menge des injizierten Volumens auf das Doppelte eine Verlängerung der Fieberdauer zur Folge.

17. Für die Deutung des Paraffinfiebers kommen von den neu gefundenen Tatsachen in Betracht:

a) die Parallele zu anderen biologischen Wirkungen durch Paraffinsol: Andeutung von Hämolyse und Gefäßdilatation;

b) der Befund einer kolloid-chemischen Wirkung: Verminderung der Viskosität von Hirudin-Blutplasma;

c) der Nachweis einer — mit b zusammenhängenden? — reaktionssteigernden Wirkung: Vermehrung der im Blutserum auftretenden vasokonstriktorischen Substanzen.

Freilich sind die unter a und b genannten Erscheinungen quantitativ sehr geringfügig und berühren das Gebiet der experimentellen Fehlerbreite; sie sind daher einstweilen nur mit Vorsicht zu verwerten. Die unter c genannte Erscheinung dagegen besitzt hinreichendes Ausmaß und kann als gesichert gelten. Zwar handelt es

sich um einen postmortalen Vorgang, doch ist die Annahme erlaubt, daß analoge Vorgänge auch im strömenden Blut vorkommen.

Während also Bock (1, S. 40) als Erklärungsmöglichkeiten neben einer direkten Gefäßwirkung durch die korpuskulären Elemente eine Entstehung pyrogenetischer Substanzen bei der durch sie angeregten Phagocytose der Leukocyten diskutierte, käme nach meinen Versuchen auch die Entstehung pyrogenetischer Substanzen durch einen reaktionsfördernden Einfluß der Paraffinteilchen im Blutplasma in Frage. Vielleicht wird man auch an einen ähnlichen Einfluß auf Elemente zu denken haben, die außerhalb des Blutes liegen (Leber?). Die Fieberwirkung der Paraffinsuspensionen scheint also auf indirektem Wege zustande zu kommen, insofern die direkt — wahrscheinlich auf das Nervensystem — wirkenden Stoffe erst gebildet werden müssen.

18. Von großem Interesse bleibt jedoch noch immer der Weg, auf dem diese Entstehung oder Vermehrung wirksamer Stoffe angeregt wird. Auch die gefundenen Hinweise auf direkte Wirkungen der Paraffinsole durch bloße Berührung mit überlebenden Zellgebilden (Hämolyse, Vasodilatation) verdienen — so geringfügig sie sind — aufmerksame Beachtung und bedürfen der weiteren Bearbeitung.

Literatur.

1. A. Bock, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 68, S. 1, 1912. — 2. O. Porges und E. Neubauer, Kolloidzeitschrift Bd. 5, S. 193, 1909. — 3. Freundlich, Kapillarchemie, Leipzig, Akad. Verlagsges. 1909. — 4. Wo. Ostwald, Grundriß der Kolloidchemie, Steinhoff, Dresden und Leipzig 1812. — 5. R. Zsigmondy, Kolloidchemie. — 6. Friedberger und Kumagai, Ztschr. f. Immunitätsforschung Bd. 13, S. 127, 1912. — 7. Krawkow und Bissemski, Ztschr. f. d. ges. exper. Medizin Bd. 1, S. 355, 1913. — 8. H. Freund, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 74, S. 311, 1913; Ztschr. f. Imm. u. exper. Ther. Bd. 13, S. 213, 1912. — 9. W. Heubner, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 75, S. 435, 1914. — 10. H. Meyer, Vhdlgn. d. D. Kongr. f. Inn. Med. Bd. 30, S. 15, 1913. — 11. Masakazu Hashimoto, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 78, S. 370, 1915. — 12. Pick und Handovsky, Ebenda Bd. 71, S. 71, 1913.

VI.

Arbeiten aus dem Laboratorium der medizinischen Klinik zu Straßburg.

Über die Wirkung der Diuretika der Purinreihe auf den Stoffaustausch zwischen Blut und Geweben.

Von

Dr. **Paul Spiro**,

Assistent am Pathologischen Institut.

I.

Das Problem von der Genese der Purinkörperdiurese hat in der Entwicklung der Pharmakologie manche Deutung gefunden.

Die Tatsache, daß die Erforschung der Purinkörperdiurese in einer Zeit einsetzte, um 1850 herum, in der gerade auch die diuretische Wirkung des Digitalins entdeckt und bearbeitet worden war, legte — zumal die Purinkörper auch eine Steigerung des Blutdrucks hervorrufen können — den Gedanken nahe, daß die Purinkörperdiurese auf einer Blutdrucksteigerung basiere. Erst Kußmaul und Bronner wiesen darauf hin, daß zwischen der durch Digitalin verursachten Blutdrucksteigerung, die auf einer Regulation der Herztätigkeit basiere, und der durch Coffein erzeugten Blutdrucksteigerung, die auf einer Erhöhung des Gefäßtonus beruhe, ein grundsätzlicher Unterschied bestehe.

Der erste aber, der die Blutdruckwirkung der Purinkörper von der Diuresewirkung zu trennen verstand und der im Experiment nachwies, daß die Kreislaufalterationen, die sich im Anschluß an Darreichung von Coffein einstellen, aus der Erklärung der Genese der Purinkörperdiurese durchaus auszuschalten seien, war W. v. Schröder.

v. Schröder wies zunächst nach, daß die Steigerung des Blutdrucks, die das Coffein durch Reizung des Vasokonstriktorenzentrums

erzeuge, die Auslösung der Coffeindiurese durchaus störe, sogar völlig hemmen könne, und daß, im Gegensatz dazu, eine Verminderung des Blutdrucks — sei es, daß sie durch Verabreichung von Chloral, sei es, daß sie durch Zerreißung der zu den Nierengefäßen führenden Nerven bedingt sei — die Diurese in hohem Maße und in regelmäßiger Wiederholung fördere. Er wies weiterhin nach, daß in der Coffeindiurese nicht nur das Wasser, sondern auch die Trockensubstanz, im besonderen die Stickstoffbestandteile des Harns in gesteigertem Maße ausgeschieden werden. Daraus zog er zunächst den Schluß, daß die Annahme einer Filtrationssteigerung als Erklärung der Coffeindiurese zu verwerfen sei, und fernerhin den Schluß, daß es sich bei der nach Coffeindarreichung eintretenden Steigerung der Harnausscheidung um eine Steigerung einer echten, spezifisch renalen Sekretion handeln müsse.

Diese Gedankengange v. Schröders, nach denen eine Reizung sezernierenden Nierenepithels für die Coffeindiurese verantwortlich zu machen war, erfuhren eine gewisse Stütze in Versuchen seines Schülers Rost, der fand, daß die Ausscheidung des Coffeins im Harn der Stärke der Coffeindiurese durchaus parallel gehe.

Nachdem v. Schröder dergestalt den Gedanken nahegelegt hatte, daß es sich bei der Erzeugung der Purinkörperdiurese um eine »Nierenwirkung« der Purinkörper handle, erschien eine große Anzahl von Arbeiten, deren Autoren sämtlich versuchten, die Purinkörperdiurese im Einklang mit der jeweils als Voraussetzung dienenden Theorie der Harnsekretion zu erklären, bzw. aus der Erklärung der Purinkörperdiurese eine Basis einer Theorie der Nierenfunktion zu gewinnen.

Sie gruppierten sich aber eben deshalb um einige Prinzipien und um einige Namen: v. Schröder und Rost, Gottlieb und Magnus, K. Spiro und D. Hellin, die von Heidenhains Sekretionstheorie ausgingen, v. Sobieranski, der eine Rückresorption annahm, Loewi, der sich zu einer Theorie der Filtration bekannte. Wie v. Schröder und Rost, so gingen auch Gottlieb und Magnus von der Theorie der Sekretion, die Heidenhain geschaffen hatte, aus. Und sie dachten ganz im Sinne Heidenhains, wenn sie betonten, daß »der Zustand der sezernierenden Elemente durch die Gegenwart harnfähiger Stoffe beeinflußt werde und der Zustrom der letzteren zur Niere durch die Geschwindigkeit der Durchblutung eine Änderung erfahre«, wenn sie auch andererseits annahmen, »daß der aktive Sekretionsvorgang in den sezernierenden Elementen auch einer direkten Beeinflussung durch diuretische Substanzen zugänglich

sein könne«. Und sie konnten auch zeigen, daß die Durchblutung der Nieren während der Diurese in der Regel ansteigt, konnten aber auch feststellen, daß eine Vermehrung der Harnausscheidung eintreten kann, ohne daß eine Steigerung des Nierenvolums stattfindet.

Gottlieb und Magnus folgerten daraus, daß in der Erzeugung und im Ablauf der Diurese eine weitgehende Unabhängigkeit bezüglich der Durchblutung der Nieren bestehe, und formulierten schließlich ihren Standpunkt dahin, daß »gute Durchblutung eine Vorbedingung für reichliche Diurese sei, und daß die Steigerung der Nierenzirkulation danach als eine Begleiterscheinung der stärkeren Nierentätigkeit aufgefaßt werden müsse, welche in dem Sinne unterstützend wirke, als sie der Niere immer neue harnfähige Stoffe als Material zur Harnbereitung zuführe«; sie hielten aber im wesentlichen doch an der Auffassung fest, daß das Coffein seinen Angriffspunkt an dem Sekretionsapparat der Niere selbst habe.

D. Hellin und K. Spiro machten es sich nun zur Aufgabe, den Angriffspunkt, den das Coffein innerhalb der Nieren finde, zu bestimmen, indem sie Tiere zunächst mit verschiedenen, an verschiedenen Teilen des Nierenparenchyms angreifenden Mitteln vergifteten, alsdann denselben Tieren Coffein bzw. Phloridzin injizierten. Sie konnten in derartigen Versuchen feststellen, daß diejenigen Agenzien, die eine Zerstörung des glomerulären Apparats, bzw. eine Verengerung des interglomerulären Raums bedingen, einerseits die Auslösung der Diurese zu hemmen, andererseits den Ablauf der Diurese zu unterdrücken imstande sind, daß hingegen Mittel, die den tubulären Apparat schädigen, im wesentlichen ohne Einfluß auf die Diurese bleiben.

Sie zogen daraus, allerdings mit großer Zurückhaltung, einerseits den negativen Schluß, daß die Anschauung, die v. Schröder über das Zustandekommen der Coffeindiurese als einer Steigerung der Funktion des tubulären Apparats der Nieren geäußert habe, stark erschüttert sei — andererseits die positive Folgerung, »daß der Weite des zwischen Glomerulusschlingen und Bowmanscher Kapsel liegenden Raumes ceteris paribus der Grad der Wasserausscheidung entspreche«.

Es war zu erwarten, daß derartige Anschauungen vom Wesen der Purinkörperdiurese den Widerspruch aller derer auslösen würden, die nicht in einer echten Sekretion, sondern in einer Filtration mit Rückresorption, bzw. in einer reinen Filtration die Grundlage der Harnausscheidung sahen.

Der erste, der vom Standpunkt der »Resorptionstheorie« aus zur Frage der Coffeindiurese Stellung nahm, war v. Sobieranski.

v. Sobieranski ging dabei, wie dereinst Heidenhain, von dem Problem der vitalen Färbbarkeit des Nierenparenchyms aus, gelangte aber zu ganz anderen Resultaten als Heidenhain, der auf derartigen Färbungsversuchen seine Sekretionstheorie aufgebaut hatte.

v. Sobieranski wies nämlich im Gegensatz zu Heidenhain nach, daß auch der Glomerulus fähig sei, sich zu färben, wenn erstens: die Konzentration der Farbstofflösung gesteigert, zweitens: die Dauer des Kontakts zwischen Farbstofflösung und Glomerulus verlängert, drittens: das Farbstoffquantum gesteigert ist. Er zeigte ferner, daß nie der basale, sondern stets der dem Lumen zugewandte Teil der Tubuliepithelien sich färbte. Und er zog daraus den Schluß, daß »die Epithelien der Tubuli contorti nicht die Ausscheidungsgebilde für den Farbstoff seien«.

v. Sobieranski ging ferner von der Überlegung aus, daß man, wenn die Coffeindiurese auf einer Reizung des Epithels der gewundenen Harnkanälchen beruhe, »bei Coffeindiurese eher eine stärkere Färbung erwarten müsse«. Er zeigte aber, daß bei Coffeindiurese keine Färbung oder nur sehr schwache Färbung der Epithelien der gewundenen Harnkanälchen eintritt, hingegen im Lumen der gewundenen Kanälchen blaue krystallinische Farbstoffausscheidungen anzutreffen seien und stets ein blauer Harn abfließt. Daraus schloß er, daß die Glomeruli den Farbstoff absondern und daß die Färbung der Epithelien der Tubuli contorti eine sekundäre Erscheinung sei, welche mit der Resorption des sezernierten Farbstoffs in Verbindung stehe. Daraus schloß er ferner, daß »das Coffein vor allen Dingen die resorbierende Fähigkeit der gewundenen Harnkanälchen paralysiert und auf solche Weise die Diurese verursacht«.

Zu der gleichen Erklärung, wie v. Sobieranski — nämlich zu der Annahme, daß eine Störung der Rückresorption für die Coffeindiurese verantwortlich zu machen sei — gelangte auf Grund ganz andersartiger Versuche Grünwald.

Grünwald gelang es, an chlorarm gehaltenen Tieren, die infolge chlorfreier Nahrung einen fast gänzlich chlorfreien Harn ausschieden, durch Darreichung von Coffein und Diuretin eine Ausfuhr stärkster Kochsalzmengen zu erzeugen. Er folgerte daraus, daß das Coffein entweder, in den Nieren angreifend, daselbst die Ausschwemmung von Chlor bewirke, oder daß es die »Gewebe« angreife, aus den Geweben Chlor ausschleudere, dadurch die Kochsalzkonzentration

des Blutes, und auf solchem indirekten Weg auch die Kochsalzkonzentration des Urins erhöhe. Da er aber im weiteren fand, daß eine Coffeindarreichung bei nephrektomierten Tieren nicht etwa eine Steigerung, sondern eine Verminderung der Kochsalzkonzentration des Blutes erzeuge, glaubte er das letztere ausschließen, und die erstere Erklärung »einer Alteration der Nierenfunktion« annehmen zu können.

Grünwald beschäftigte sich nun fernerhin mit der Art, bzw. der Lokalisierung einer derartigen »Alteration der Nierenfunktion«; und da er, wie vor ihm D. Hellin und K. Spiro, konstatieren konnte, daß Zerstörung der Marksubstanz der Nieren die Chlorausfuhr nicht hemme, so glaubte er, den Glomerulus als Ausscheidungsstätte des Kochsalzes definieren zu können.

Danach unternahm Grünwald noch eine letzte Versuchsreihe, indem er den Chloridgehalt der Nierenrinde und den Chloridgehalt des Nierenmarks einerseits bei Normaltieren, andererseits bei chlorarmen Tieren bestimmte, und er fand, daß bei chlorarmen Tieren der Chloridgehalt der Nierenrinde, im Vergleich zu dem Chloridgehalt, der sich in der Nierenrinde von Normaltieren gefunden hatte, konstant bleibe, der Chloridgehalt des Nierenmarks aber, gegenüber Normaltieren, stark sinke. Er folgerte daraus, daß in der Nierenrinde das Kochsalz mit konstanter Regelmäßigkeit ausgeschieden werde, in dem Nierenmark aber, je nach dem Bedürfnis des Organismus in geringerem oder höherem Maße zurückresorbiert werde. Er nahm alsdann als Erklärung der Coffeindiurese, neben einer auf Erweiterung der Glomeruluskapillaren beruhenden Vermehrung der Kochsalzzufuhr, eine Störung der Rückresorption an.

Grünwald stützte sich dabei auch auf Versuche von Hirokawa, der gefunden hatte, daß der osmotische Druck in der Nierenrinde sehr konstant, der osmotische Druck im Nierenmark aber bedeutenden Schwankungen unterworfen sei und unter dem Einfluß von Diureticis in hohem Maße sinke.

Wenn Grünwald dergestalt die Coffeindiurese einerseits auf eine Hemmung der »resorbierenden Prozesse«, andererseits auf eine Steigerung der »sezernierenden Prozesse«, d. i. eine Erweiterung der Nierengefäße zurückgeführt hatte, so gelangte Loewi auf Grund seiner Versuche ganz und gar zu letzterer Erklärung.

Loewi erzielte in Untersuchungen, die der Klärung »der Physiologie und Pharmakologie der Nierenfunktion« gewidmet waren, folgende Resultate: Er fand einerseits, daß bei den durch Injektion von Diureticis erzeugten Diuresen die Ausscheidung der Chloride

ebenso gesteigert wurde wie die Wasserausscheidung. Er fand andererseits, daß bei »Diuretikadiuresen« die Ausfuhr der Phosphorsäure des Blutes nicht geändert wurde, daß hingegen die Ausscheidung überschüssiger Phosphorsäure, die ins Blut injiziert worden war, mit der Diurese mächtig anstieg. Er fand auch, daß in den durch Darreichung von Diureticis erzeugten Diuresen die Ausscheidung von Zucker, der von der Niere »sezerniert« wird, nicht mit der Diurese parallel geht, z. B. die Zuckerausscheidung des Phloridzindiabetes, wohl aber die Ausscheidung von Zucker, der als »überschüssiges Element« frei im Blute kreist, z. B. die Zuckerausscheidung des Pankreasdiabetes.

Loewi untersuchte ferner den Einfluß, den ein spezifisches Drüsengift, das Pilokarpin, auf die Harnsekretion habe und fand, daß nach Pilokarpindarreichung weder in der Ausfuhr des Wassers und der im Wasser gelösten Substanzen, noch speziell in der Ausscheidung der »gebundenen, also sezernierten Elemente« eine Steigerung eintrete.

Loewi zog aus seinen Versuchen den Schluß, »daß die eigentliche Nierensekretion durch keines der harntreibenden Mittel gesteigert werden könne, die Wirkung der Diuretika daher auch nicht auf einer Steigerung der Drüsentätigkeit der Nieren beruhen könne«.

Nach Erlangung eines derartigen vorläufig negativen Resultats versuchte Loewi nunmehr in Gemeinschaft mit Fletcher ein positives Resultat für die Erklärung der Purinkörperwirkung zu erzielen, das er nach seinen bisherigen Versuchen und den daraus gefolgerten Anschauungen nicht in einer Alteration sekretorischer Funktionen der Niere, sondern in einer Störung physikalischer Vorbedingungen der Diurese suchen mußte. Als derartige physikalisch-chemische Komponenten der Purinkörperdiurese zog er dreierlei in Betracht: eine Herabsetzung der Konzentration des Blutes an harnfähigen Stoffen, eine Steigerung des Nierenkreislaufs, eine Hemmung der Rückresorption. Eine Herabsetzung der Blutkonzentration schloß er aus auf Grund der von v. Schröder gefundenen Tatsache, daß nicht eine Hydrämie, sondern eine Eindickung des Blutes die Coffeindiurese begleite. Er ging alsdann daran, zu untersuchen, welche Bedeutung die Steigerung des Nierenkreislaufs für die Steigerung der Diurese haben könne. Und er fand, daß zwischen Steigerung der Diurese und Steigerung der Nierenzirkulation ein Parallelismus in deutlichster Ausprägung bestehe, den er auf Grund der Tatsache, daß er bei Erweiterung der Nierengefäße nach Coffeindarreichung nicht auch eine Erweiterung der Gefäße des Splanchnikusgebiets überhaupt ein-

treten sah, auf die Wirkung »peripherer Vasodilatationsmechanismen der Nieren« zurückführte. Indem er sich nun des weiteren die Frage vorlegte, ob die Steigerung der Durchblutung oder die Diurese das Primäre sei, glaubte er, das erstere annehmen zu können auf Grund der Tatsache, »daß es Fälle gebe, in denen zwar gesteigerte Durchblutung, aber keine Coffeindiurese bestünde, Coffeindiurese ohne gesteigerte Durchblutung aber in keinem Fall nachgewiesen sei«.

In seiner restlosen Verfolgung der Physiologie der Purinkörperdiurese ging nun Loewi noch einen Schritt weiter, als alle seine Vorgänger gegangen waren: er versuchte nämlich eine charakteristische Eigenschaft der Purinkörperdiurese aufzuklären, die vordem schon von Barcroft und Straub besonders betont worden war, und die auch Loewi in seinen Coffeinversuchen konstatieren konnte, nämlich die eigentümliche Tatsache, daß mehrfache, auf einander folgende Coffeininjektionen die Diurese zu absolutem Stillstand bringen. Er erklärte dies eigentümliche Phänomen, indem er annahm, daß sich die peripheren Vasodilatationsmechanismen der Niere an den Reiz, den das Coffein setze, allmählich gewöhnen, bzw. ihm gegenüber allmählich ermüden.

Demselben Problem ging später auch Schlayer nach. Schlayer konnte zeigen, daß mehrfache Salzinfusionen an normalen Tieren keine Erscheinungen hervorrufen, welche als Ermüdung der Nieren angesehen werden können, daß hingegen auf mehrfache Injektion von Coffein. natr. benz. ein Komplex von Erscheinungen eintrete, »Abnahme der Diurese, Abnahme der Salzausscheidung, Abnahme des Nierenvolums«, welche genau dem entsprachen, was vor ihm Loewi, sowie Barcroft und Straub in gleicher Weise beobachtet hatten und was Loewi als Coffeingewöhnung, bzw. als Coffeinermüdung, Barcroft und Straub als Vergiftung betrachtet hatten.

Ebenso wie sie beobachtete auch Schlayer nach diesem Versagen der Niere auf Coffein noch intakte Anspruchsfähigkeit für Kochsalz. . . .

II.

Noch eine Reihe weiterer Arbeiten versuchte die Auslösung und den Ablauf der Purinkörperdiurese im Einklang mit einer Theorie der Harnsekretion zu erklären. Aber alle derartigen Arbeiten vermochten nicht, eine Erklärung der Purinkörperdiurese zu liefern, die von allen Seiten anerkannt worden wäre. Sie konnten auch alle speziell ein Charakteristikum der Purinkörperdiurese nicht restlos erklären: die eigentümliche Tatsache, daß mehrfache Injektion von

Purinkörpern jegliche Diurese zum Stillstand bringt, ja geradezu in ausgesprochene Anurie umkehrt. Eine Tatsache, die doch in so einwandfreier Form und in so stetiger Wiederholung festgestellt werden konnte, daß z. B. Erich Meyer vorschlagen konnte, bei Diabetes insipidus mehrfache Darreichung von Theophyllin, dem Purindiuretikum par excellence, als therapeutische Maßregel gegenüber der Polyurie zu verwenden.

Da traten neue Beobachtungen auf, die den Gedanken nahe legen mußten, die Erklärung der Purinkörperdiurese im allgemeinen, des charakteristischen Ablaufs der Purinkörperdiurese im speziellen, in einer ganz anderen Richtung zu suchen.

K. Spiro und H. Schneider nämlich stellten fest, daß nach Coffeininjektion die aus dem Ductus thoracicus ausfließende Lymphmenge beim Kaninchen in der auf die Injektion folgenden halben Stunde um das Drei- bis Fünffache stieg.

Ferner fand Veil — in nicht veröffentlichten Versuchen —, daß jedes Diuretikum der Purinreihe nicht nur eine Steigerung der renalen Wasserausscheidung, sondern auch eine entsprechende Steigerung der extrarenalen Wasserauscheidung hervorrufe, als deren Ausdrucksform eine Erhöhung der Transspiration und des Wassergehalts der Ausatmungsluft angesehen werden könne.

Diese Beobachtungen zeigten also, daß ein Flüssigkeitsaustritt aus dem Blute oder den Geweben heraus unter dem Einfluß des Coffeins statt hat, ohne daß die Nieren daran beteiligt sind.

Dies konnte in dreifacher Weise zustande kommen: entweder, indem man annahm, daß durch das Coffein gleichartige Gewebe in den Lymphbahnen und in den Nieren alteriert würden, z. B. die Kapillaren, — oder daß das beiden gemeinsame Speisemittel, das Blut, in seiner Konzentration geändert würde, — oder, indem man Schmiedeberg folgte, der die Hypothese aufstellte, daß »die Purinderivate infolge ihrer allgemeinen Wirkung auf das Zellprotoplasma die Tätigkeit der Lymphzellen in ähnlicher Weise steigern, wie die der Nierenepithelien, und daß die verstärkte Lymphabsonderung das das Zustandekommen der Diurese begünstige«.

Jedenfalls aber mußten die Beobachtungen von K. Spiro und H. Schneider, sowie die von Veil den Versuch nahelegen, zu erproben, ob den Purinkörpern neben den bisher erkannten Fähigkeiten noch eine andere, noch unerkannte Fähigkeit zukäme, ob ihnen im besonderen neben der spezifischen Muskelwirkung, Nierenwirkung, Nervenwirkung noch eine spezifische »Blutwirkung«, d. h. eine auf Alterationen der Blutzusammensetzung beruhende Beeinflussung des

Wasserhaushalts eigen wäre, die vielleicht als selbständige Wirkung neben den anderen Wirkungen einherginge, vielleicht aber auch als die intermediäre Basis der Purinkörperdiurese, speziell des charakteristischen Ablaufs der Purinkörperdiurese aufgefaßt werden könnte.

K. Spiro war der erste, der dem Problem im Experiment nachging: er stellte fest, daß am nierenlosen Kaninchen auf Coffeindarreichung hin im Blute eine Steigerung des Wassergehalts eintrete; in Versuchen, die er aber trotz der angestellten Kontrollversuche nicht in extenso veröffentlichte, da er selbst in Rechnung zog, daß bei der Unvollkommenheit der Methodik, die er seinen Experimenten zugrunde legen mußte, eine Hydrämisierung des Blutes auch durch andere Momente als eine spezifische Coffeinwirkung hervorgebracht sein könnte.

Auf Spiro folgte Weber. Weber arbeitete nur mit entnierten Tieren. Er ging dabei in folgender Weise vor: Er entnahm in einem ersten Aderlaß 6—7, höchstens 10 ccm Blut, injizierte dann den Tieren einerseits nur subkutan physiologische Kochsalzlösung, andererseits subkutan physiologische Kochsalzlösung, kombiniert mit einer intravenösen Darreichung von 0,2 g Theophyllin in 2 ccm destilliertem Wasser, und fand, nachdem er einen zweiten Aderlaß von ebenfalls 6—10 ccm Blut vorgenommen hatte, daß »bei gleichzeitiger Injektion von Theophyllin eine stärkere Blutverdünnung auftrat und eine stärkere Vermehrung der Asche und des Kochsalzes im Gesamtblut, als bei den Tieren, die nur die subkutane Injektion erhalten hatten«. In einer anderen Versuchsreihe, in der intravenöse Theophyllininjektion mit subkutaner Injektion von konzentrierter Kochsalzlösung verbunden wurde, fand er, daß die Konzentration der injizierten Flüssigeit unter Theophyllineinfluß abnahm, in der Art, daß die Blutverdünnung verringert war, hingegen die Aschesubstanz und der Kochsalzgehalt des Blutes erheblich vermehrt waren, ebenso der Kochsalzgehalt der Aschensubstanz.

Weber schloß daraus, »daß das Theophyllin einen erheblichen Einfluß auf das Geschehen des Stoffaustausches zwischen Blut und Gewebsflüssigkeiten bzw. subkutan gelegenen Salzlösungen habe«, und glaubte als Ursache derartiger Umwandlungen eine »Umstimmung der Angiothelien« annehmen zu können.

Diese Versuche Webers wurden aber von Gaisböck angegriffen.

Gaisböck selbst ging bei seinen Untersuchungen im wesentlichen mittels einer doppelten Versuchsreihe vor: In einer Versuchsreihe »wurde dem Kaninchen Blut entnommen, darin Trockengehalt

und Kochsalzgehalt bestimmt und nach einer bestimmten Zeit die durch den Aderlaß herbeigeführte Änderung in bezug auf diese Bestandteile geprüft«. In einer anderen Versuchsreihe wurde dasselbe vorgenommen, nur daß unmittelbar im Anschluß an den ersten Aderlaß ein Purinkörper injiziert wurde. Dabei ergaben die Bestimmungen des Wassergehalts, daß in keinem der letzteren Versuche »die Blutverdünnung trotz einer dem ersten Aderlaß unmittelbar folgenden Injektion eines Purinkörpers, irgend hochgradiger war, als in den reinen Aderlaßversuchen«. Die Bestimmungen der Kochsalzkonzentration des Blutes aber ergaben, daß »in den reinen Aderlaßversuchen die Kochsalzkonzentration, wenn auch geringfügig, so doch regelmäßig anstieg, während sie in vier von sechs Theophyllinversuchen gleich blieb oder etwas absank«.

So glaubte Gaisböck selbst nachgewiesen zu haben, daß die Purinkörper kein »einwandfreies« Einströmen von Kochsalz und Wasser im extrarenalen Gefäßsystem hervorrufen, und glaubte bezüglich der Erfahrungen Webers gezeigt zu haben, daß die von Weber auf Theophyllininjektionen hin im Blute gefundenen Veränderungen auch nach einem einfachen Aderlaß im Blute nachweisbar seien, und daß die in Webers Experimenten der Theophyllininjektion und der Nephrektomie vorangegangenen Blutentnahmen einen derartigen Aderlaß darstellen.

Jedenfalls aber konnte Gaisböck andererseits das Umgekehrte nicht ausschließen: daß ein Ausströmen von Wasser und Kochsalz aus dem Blute in die Gewebe auf extrarenalem Wege von den Purinkörpern ausgelöst werde.

Er hing dies damit zusammen, daß er dazu gezwungen war, in allen Theophyllinversuchen Aderlaß und Theophyllininjektion zu kombinieren, und daß er daher die reine Theophyllinwirkung von der reinen Aderlaßwirkung nicht trennen konnte.

III.

So scheiterten alle Versuche, die unternommen wurden, um zu endgültigen Resultaten über die direkte Blutwirkung der Purinkörper zu gelangen, an der Unvollkommenheit der Methodik. Heute besitzen wir nun glücklicherweise die Möglichkeit, die früheren methodischen Fehler zu vermeiden, dadurch, daß für die Blutanalysen kleinste Blutmengen genügen. Wir verdanken dies zunächst dem Ausbau der refraktometrischen Blutuntersuchung durch Reiß, sodann der von Bang ausgearbeiteten, überaus brauchbaren Mikromethodik der Blutbestandteile.

Auf Grund derartiger Verbesserungen der Methodik der Blutuntersuchung unternahm es in jüngster Zeit noch einmal Erna Oeser, das Problem »der extrarenalen Beeinflussung des Wasserhaushalts durch Purinkörper« aufzurollen.

Sie ging dabei mittels einer doppelten Versuchsreihe vor: einerseits stellte sie in mehrfachen Untersuchungen an Katzen, die im Hungerzustande gehalten waren, den Blutwassergehalt fest, nahm dann die Nephrektomie vor und untersuchte aufs neue die Wasserkonzentration des Blutes: der Wassergehalt des Blutes blieb im wesentlichen konstant. In einer zweiten Versuchsreihe untersuchte sie wiederum an gleichartigen Tieren in regelmäßigen Zeitabständen den Wassergehalt des Blutes, nahm die Nephrektomie vor und injizierte pro Kilogramm Körpergewicht 0,35 ccm einer 10 %igen Lösung von Theophyllin. natr. salicyl., um alsdann den Wassergehalt des Blutes wiederum zu bestimmen.

Der Vergleich beider Versuchsreihen führte zu dem Ergebnis, »daß durch Theophyllin keine stärkeren Schwankungen im Wassergehalt veranlaßt werden, als die Nephrektomie an sich schon hervorruft«.

Und Erna Oeser selbst zog aus ihren Versuchen den Schluß, daß »dieselben keinerlei Anhaltspunkte dafür ergaben, daß das Theophyllin von einem extrarenalen Angriffspunkte aus einen Zustrom von Gewebswasser zum Blute hervorzurufen vermöge«, mußte aber selbst die Beweiskraft ihrer Versuche insofern einschränken, »als die Katzen infolge ihrer ausgesprochen geringen Flüssigkeitsdepots vielleicht nicht das geeignete Versuchstier für die Fragestellung seien«.

IV.

Wenn auch alle diese Versuche, dem Problem einer direkten Beeinflussung des intermediären Gewebsaustausches seitens der Purinkörper nachzugehen, im wesentlichen ergebnislos blieben, so erschien uns doch eine Klärung dieser Frage durchaus nötig.

Unsere Fragestellung war die:

1. Gibt es eine direkte Wirkung der Purinkörper auf den Stoffaustausch zwischen Blut und Geweben?

2. Ist eine derartige Wirkung, wenn sie existiert, dazu angetan, das eigentümliche Charakteristikum der Purinkörperdiurese aufzuklären, demzufolge der wiederholten Purinkörpereinverleibung ein Zustand der Anurie folgt, den Schlayer, Loewi, Barcroft und Straub auf eine Ermüdung der Nieren bezogen?

Speziell erschien es uns möglich, diese letzte Frage zu beantworten durch die bekannten Beziehungen zwischen Kochsalzgehalt des Urins und Kochsalzgehalt des Blutes, wie sie vor allem durch die Berechnungen Ambards.und Weills sowie Snappers dargelegt wurden, — sofern z. B. das Theophyllin eine entsprechende Verminderung des Kochsalzgehalts des Blutes hervorriefe.

In diesem Sinne wurden nunmehr die folgenden Versuche unternommen, die es sich zur Aufgabe machten, nicht nur die Veränderungen zu bestimmen, die die Purinkörpereinverleibung im Gesamthaushalt erzeuge, sondern auch die Alterationen aufzudecken, die im intermediären Gewebsaustausch, d. i. im Blutspiegel, die Änderungen des Bilanzstoffwechsels begleiten, und schließlich die Versuche an nierenlosen Tieren vorzunehmen, um dergestalt etwaige Änderungen des intermediären Stoffwechsels auf ihre Selbständigkeit zu prüfen.

V. Methodik.

In den vorliegenden Versuchen wurden bestimmt:

1. Das Gewicht des Tieres, — durch Wägung auf einer Dezimalwage.
2. Die Menge des Urins, — mittels volumetrischer Messungen.
3. Die Kochsalzkonzentration des Urins.
4. Die Kochsalzkonzentration des Blutes.

Zu beiderlei Bestimmungen wurde die von Bang ausgearbeitete Mikromethodik angewandt.

Dabei wurden einerseits aus der Ohrvene, andererseits aus gereinigten Gefäßen, in denen der Urin aufgefangen wurde, Blut bzw. Urin auf ein Blättchen chlorfreien, mehrmals mit Essigsäure und kochendem destillierten Wasser vorbehandelten, ausgewaschenen Löschpapiers aufgefangen, das alsdann etwa 24 Stunden in einem mit 92 %igem Alkohol bis zur Höhe des Blättchens gefüllten, durch einen Wattebausch verschlossenen Reagenzglas aufbewahrt wurde. Nach 24 Stunden wurde die alkoholische Lösung aufgekocht und in ein mit destilliertem Wasser mehrmals ausgespültes Becherglas abgegossen.

Die darin enthaltene Flüssigkeit wurde schließlich mit einer n/100 Silbernitratlösung titriert; aus dem Titer wurde die Chlorkonzentration des Urins bzw. des Blutes bestimmt. Diese Methode wurde in den an Menschen und an nierenlosen Tieren vorgenommenen Versuchen insofern modifiziert, als dabei das aus der Ohrvene ausfließende Blut nicht sofort auf das Löschpapier aufgesogen, sondern zunächst in einem U-Röhrchen aufgefangen und nach einigen Stunden

zentrifugiert, und alsdann nur das Serum auf Kochsalz analysiert wurde.

Im übrigen wurden von jeder Kochsalzbestimmung eine Probe und eine Kontrollprobe angefertigt, deren Mittelwert als endgültiger Wert angenommen wurde, — wo der Unterschied zwischen Probe und Kontrollprobe mehr als 0,005 % NaCl betrug, wurde die Bestimmung verworfen.

5. Ferner wurde bestimmt der Serumeiweißgehalt des Blutes. Dazu wurde aus der Ohrvene Blut in sauberen U-Röhrchen aufgesogen, einige Stunden im Eisschrank aufbewahrt und zentrifugiert; dann wurde der Brechungsindex des Serums im Eintauchrefraktometer bestimmt und die erhaltenen Skalenzahlen mittels der von Reiß veröffentlichten Tabellen berechnet.

VI. Untersuchungen an »Nierentieren«.

Zunächst wurde an zwei Nierentieren, d. h. an Tieren, bei denen eine normale Funktion der Nieren vorauszusetzen war, eine Coffeindiurese durch intravenöse Einverleibung von Coffein. natr. benz. hervorgerufen.

Versuch 1.

Weibliches Kaninchen, 1270 g schwer. Täglich 100 ccm Brunnenwasser. Hafer ad libitum.

Im Coffeinversuch morgens 100 ccm H_2O. Hafer ad libitum. Dazu intravenös 0,2 ccm Coffein. natr. benzoic. Nach der Coffeininjektion heftiger, etwa 3 Minuten währender Krampf.

Datum	Uhr	Körpergewicht in g	Urin			Blutserum		Bemerkungen
			Menge in ccm	Kochsalz in g	Kochsalz in %	Eiweißgehalt in %	Kochsalzgehalt in %	
7. IX. 1916	8⁰⁰	1270	156	0,2543	0,1630	5,74	0,4282	—
8. IX. 1916	8⁰⁰	1330	100	0,1577	0,1577	6,16	0,4524	—
9. IX. 1916	8⁰⁰	1330	84	0,1266	0,1501	6,12	0,4388	Vorversuch (ohne Coffein).
9. IX. 1916	10³⁰	1380	40	0,0844	0,2209	5,59	0,4294	
10. IX. 1916	8⁰⁰	1270	80	0,2240	0,2800	6,23	0,4452	—
Intravenös 0,2 ccm Coffein. natr. benzoic.								
10. IX. 1916	9⁰⁰	—	55	0,1272	0,2403	6,98	0,5446	Coffeinversuch.
10. IX. 1916	10⁰⁰	—	36	0,1157	0,2553	6,88	0,4572	
10. IX. 1916	11⁰⁰	—	22	0,0650	0,2955	—	0,4659	
11. IX. 1916	11⁰⁰	1140	70	0,1909	0,2728	7,67	0,4734	—

Versuch 2.

Weibliches Kaninchen, 1330 g schwer. Morgens peroral 100 ccm einer 0,869 %igen NaCl-Lösung. Hafer ad libitum.
Am Coffeintag nach der Tränkung subkutan 0,2 ccm Coffein. natr. benzoic. Kein Futter.

Datum	Uhr	Körpergewicht in g	Urin			Blutserum		Bemerkungen
			Menge in ccm	Kochsalz in g	Kochsalz in %	Eiweißgehalt in %	Kochsalzgehalt in %	
12. IX. 1916	8^{00}	1330	—	—	—	—	—	—
13. IX. 1916	8^{00}	1440	85	0,4701	0,5531	5,88	0,5322	»Vorversuch.«
14. IX. 1916	8^{00}	1540	—	—	—	—	—	
14. IX. 1916	9^{00}	1470	18	0,1021	0,5663	5,53	0,5075	
14. IX. 1916	11^{00}	1470	27	0,1840	0,6814	5,94	0,5020	
14. IX. 1916	13^{00}	1470	5	0,0416	0,8325	5,50	0,5162	
14. IX. 1916	15^{00}	1470	0	—	—	—	0,5294	
14. IX. 1916	17^{00}	1460	10	—	—	5,72	0,5326	
15. IX. 1916	8^{00}	1390	20	0,1130	0,5648	5,74	0,5076	
16. IX. 1916	8^{00}	1470	40	0,3036	0,7590	6,05	0,5001	Coffeinversuch. Um 15^{00h} Blutverlust. Blut vom Tier sofort gierig aufgeleckt.
			Subkutan 0,2 ccm Coffein. natr. benzoic.					
16. IX. 1916	9^{00}	1370	80	0,4682	0,5833	6,61	0,5453	
16. IX. 1916	11^{00}	1320	50	0,2833	0,5666	6,78	0,5520	
16. IX. 1916	15^{00}	1300	20	0,1181	0,5901	6,981	0,5182	
16. IX. 1916	17^{00}	1290	0	—	—	6,42	0,5082	
17. IX. 1916	8^{00}	1230	63	0,3502	0,5606	6,46	0,5008	
18. IX. 1916	8^{00}	1300	90	0,2744	0,3052	5,99	0,5440	
19. IX. 1916	8^{00}	1300	55	—	—	6,18	—	—

In beiden Versuchen trat eine mäßige Diurese ein, in der ungefähr das Dreifache der im »Vorversuch« bestimmten, allein durch Infusion physiologischer Kochsalzlösung bedingten Wassermenge ausgeschieden wurde. Dabei war der Urin gegenüber der einfachen Wasserdiurese des Vorversuchs wenig verändert, höchstens insofern, als sein spezifisches Gewicht leicht gesteigert war.

Innerhalb des intermediären Gewebsaustausches sind in beiden Versuchen zwei Veränderungen zu konstatieren: einerseits eine deutliche Eindickung des Blutes, andererseits eine wenn auch nicht sehr starke und jedenfalls nur ganz transitorische, so doch deutliche Steigerung der Kochsalzkontration.

Im übrigen geht das Stadium der Diurese ohne weiteres in ein Stadium einer der Norm entsprechenden Harnausscheidung über.

Es wurden nun weiterhin Diureseversuche unternommen, in denen aber nicht Coffein. natr. benz., sondern Theophyllin, das Diuretikum par excellence, verabreicht wurde.

Versuch 3.

Weibliches Kaninchen, 1450 g schwer. Täglich morgens 8^{00h} 100 ccm einer 0,834 %igen NaCl-Lösung. Hafer ad libitum.
Im Diureseversuch morgens 9^{00h} 100 ccm einer 0,834 %igen NaCl-Lösung. Darin 0,3 ccm Theocin. natr. acet. Kein Hafer.

Datum	Uhr	Körpergewicht in g	Urin			Blutserum		Bemerkungen
			Menge in ccm	Kochsalz in g	Kochsalz in %	Eiweißgehalt in %	Kochsalzgehalt in %	
IX. 1916	8^{00}	1450	—	—	—	—	—	—
IX. 1916	8^{00}	1430	70	0,6654	0,9506	5,21	0,5746	—
IX. 1916	8^{00}	1480	78	0,5740	0,7013	—	0,5260	—
IX. 1916	9^{00}	1600	95	0,6302	0,6631	5,31	0,5210	
Peroral 0,3 ccm Theocin. natr. acet.								
IX. 1916	10^{00}	1480	120	0,8461	0,7051	6,16	0,4956	Theocinversuch.
IX. 1916	12^{00}	1440	42	0,3960	0,9428	6,01	0,4941	
IX. 1916	14^{00}	1400	32	0,2666	0,8332	6,44	0,4994	
IX. 1916	16^{00}	1370	37	0,3065	0,8285	6,42	0,5347	
IX. 1916	18^{00}	1350	0	—	—	6,20	0,5377	
IX. 1916	9^{00}	1300	42	0,3160	0,7523	6,50	0,5533	—
IX. 1916	9^{00}	1400	155	0,8165	0,5268	5,48	0,5245	—

Versuch 4.

Weibliches Kaninchen, 1200 g schwer. Täglich 100 ccm einer 0,834 %igen NaCl-Lösung. Hafer ad libitum.
Im Diureseversuch morgens 100 ccm einer 0,834 %igen NaCl-Lösung. Kein Hafer. Peroral 0,3 ccm Theocin. natr. acet.

Datum	Uhr	Körpergewicht in g	Urin			Blutserum		Bemerkungen
			Menge in ccm	Kochsalz in g	Kochsalz in %	Eiweißgehalt in %	Kochsalzgehalt in %	
IX. 1916	8^{00}	1200	—	—	—	—	—	—
IX. 1916	8^{00}	1260	65	0,2690	1,1209	5,81	0,4786	—
IX. 1916	8^{00}	1270	100	1,1048	1,1048	5,85	0,5281	—
IX. 1916	9^{00}	1350	110	0,9149	0,8317	6,31	0,4971	
Peroral 0,3 ccm Theocin. natr. acet.								
IX. 1916	10^{00}	1280	55	0,4348	0,7905	7,17	0,4859	Theocinversuch.
X. 1916	12^{00}	1230	42	0,4080	0,9716	—	0,4704	
X. 1916	14^{00}	1190	33	0,2803	0,8494	7,02	0,4838	
X. 1916	16^{00}	1180	10	—	—	6,87	0,5023	
X. 1916	18^{00}	1160	20	0,0997	0,4985	6,81	0,4942	
X. 1916	9^{00}	1120	18	0,1982	1,1012	6,94	0,5354	—
X. 1916	9^{00}	1200	125	0,7063	0,5650	6,59	0,5450	—

Versuch 5.

Weibliches Kaninchen, 1350 g schwer. Morgens 100 ccm einer 0,823 %igen NaCl-Lösung. Hafer ad libitum.
Im Diureseversuch 100 ccm einer 0,823 %igen NaCl-Lösung. Dazu 10 ccm Brunnenwasser und 0,3 ccm Theocin. natr. acet.

Datum	Uhr	Körpergewicht in g	Urin			Blutserum		Bemerkungen
			Menge in ccm	Kochsalz in g	Kochsalz in %	Eiweißgehalt in %	Kochsalzgehalt in %	
10. X. 1916	9⁰⁰	1350	86	0,6817	0,7927	6,0982	0,5045	—
11. X. 1916	9⁰⁰	1300	82	0,8640	1,0415	6,55	0,5271	—
12. X. 1916	9⁰⁰	1320	130	0,7792	0,5994	6,96	0,5132	Theocinversuch.
Peroral 0,3 ccm Theocin. natr. acet.								
12. X. 1916	10⁰⁰	1230	90	0,7968	0,8853	6,59	0,5033	
12. X. 1916	12⁰⁰	1200	15	0,1744	1,1625	7,86	0,4991	
12. X. 1916	14⁰⁰	1190	8	0,1314	1,6420	6,72	0,4912	
12. X. 1916	16⁰⁰	1185	0	0	0	7,58	0,4921	
13. X. 1916	9⁰⁰	1120	40	0,3318	0,8295	6,76	0,5248	—
14. X. 1916	9⁰⁰	1095	90	0,7139	0,7933	7,15	0,5399	—

Versuch 6.

Weibliches Kaninchen, 1400 g schwer. Morgens 100 ccm einer 0,823 %igen NaCl-Lösung. Hafer ad libitum.
Im Diureseversuch 100 ccm physiologische NaCl-Lösung. Dazu 10 ccm Brunnenwasser und 0,3 ccm Theocin. natr. acet. peroral.

Datum	Uhr	Körpergewicht in g	Urin			Blutserum		Bemerkungen
			Menge in ccm	Kochsalz in g	Kochsalz in %	Eiweißgehalt in %	Kochslazgehalt in %	
10. X. 1916	9⁰⁰	1400	96	0,6853	0,7264	6,14	0,5292	—
11. X. 1916	9⁰⁰	1300	137	1,2375	0,9033	6,55	0,5164	—
12. X. 1916	9⁰⁰	1310	140	1,1617	0,8298	6,40	0,5336	Theocinversuch.
12. X. 1916	10⁰⁰	1220	90	0,5969	0,6633	8,04	0,5025	
Peroral 0,3 ccm Theocin. natr. acet.								
12. X. 1916	12⁰⁰	1190	22	0,2630	1,1855	7,48	—	
12. X. 1916	14⁰⁰	1165	17	0,1844	1,0845	7,71	0,4897	
12. X. 1916	16⁰⁰	1150	15	0,1836	1,2242	7,61	0,5086	
13. X. 1916	9⁰⁰	1070	50	0,3932	0,7863	7,02	0,5167	
14. X. 1916	9⁰⁰	1060	90	0,5581	0,6223	7,65	0,5382	—

Versuch 7.

Weibliches Kaninchen. Am 13. XI. 1916, 6^{00h} abends, 100 ccm physiologische NaCl-Lösung. Hafer ad libitum. Jeden Abend um 6^{00h} 100 ccm einer 0,86 %igen NaCl-Lösung. Dazu Hafer ad libitum.
Im Diureseversuch am Vorabend 100 ccm einer 0,86 %igen NaCl-Lösung. Kein Hafer. Am 17. XI. 1916, 10^{00h} vormittags, 0,3 ccm Theocin. natr. acet.

Datum	Uhr	Körpergewicht in g	Urin			Blutserum		Bemerkungen
			Menge in ccm	Kochsalz in g	Kochsalz in %	Eiweißgehalt in %	Kochsalzgehalt in %	
. XI. 1916	9^{00}	—	0	0	0	4,79	0,5059	—
. XI. 1916	18^{00}	—	250	1,1633	0,5053	4,87	0,5339	—
. XI. 1916	8^{00}	—	55	1,0676	1,9410	5,24	0,5330	—
. XI. 1916	10^{00}	—	0	0	0	5,03	0,5521	—
XI. 1916	12^{00}	—	0	0	0	4,79	0,5677	—
XI. 1916	15^{00}	—	0	0	0	5,13	0,5659	—
XI. 1916	18^{00}	—	0	0	0	4,61	0,5699	—
XI. 1916	18^{00}	—	25	0,7335	2,9340	4,85	0,5697	—
XI. 1916	10^{00}	—	23	0,0876	0,3813	4,83	0,6000	Theocinversuch.
			0,3 g Theocin. natr. acet.					
XI. 1916	11^{00}	—	120	0,1045	0,8713	5,31	0,5370	
. XI. 1916	13^{00}	—	0	0	0	6,98	0,5308	
. XI. 1916	16^{00}	—	0	0	0	5,46	0,5617	
. XI. 1916	10^{00}	—	65	0,9728	0,7272	5,24	0,4815	

Versuch 8.

Weibliches Kaninchen. Am 13. XI. 1916, 6^{00h} abends, 100 ccm physiologische NaCl-Lösung. Hafer ad libitum. Jeden Abend um 6^{00h} 100 ccm einer 0,86 %igen NaCl-Lösung. Dazu Hafer ad libitum
Im Diureseversuch am Vorabend 100 ccm einer 0,86 %igen NaCl-Lösung. Kein Hafer mehr. Dazu am 17. XI. 1916 10^{00h} Theocin. natr. acet.

Datum	Uhr	Körpergewicht in g	Urin			Blutserum		Bemerkungen
			Menge in ccm	Kochsalz in g	Kochsalz in %	Eiweißgehalt in %	Kochsalzgehalt in %	
XI. 1916	9^{00}	—	—	—	—	4,79	0,5010	—
XI. 1916	18^{00}	—	220	1,1561	0,5255	4,83	0,5432	—
XI. 1916	9^{00}	—	65	0,6373	0,9804	4,72	0,5776	—
XI. 1916	10^{00}	—	0	0	0	4,79	0,5382	—
XI. 1916	12^{00}	—	0	0	0	4,92	0,5695	—
XI. 1916	15^{00}	—	10	0,1517	1,5170	5,24	0,5755	—

Datum	Uhr	Körpergewicht in g	Urin			Blutserum		Bemerkungen
			Menge in ccm	Kochsalz in g	Kochsalz in %	Eiweißgehalt in %	Kochsalzgehalt in %	
15. XI. 1916	18⁰⁰	—	0	0	—	4,65	0,5778	—
16. XI. 1916	18⁰⁰	—	22	0,6435	2,9250	4,63	0,5930	—
17. XI. 1916	10⁰⁰	—	33	0,3973	1,2040	4,37	0,6027	Theocinversuch.
0,3 g Theocin. natr. acet.								
17. XI. 1916	11⁰⁰	—	45	0,4954	1,1010	4,79	0,5993	
17. XI. 1916	13⁰⁰	—	45	0,3293	0,9497	5,26	0,5750	
17. XI. 1916	16⁰⁰	—	30	0,2555	0,8518	4,97	0,5630	
18. XI. 1916	10⁰⁰	—	45	0,3998	0,8885	6,76	0,5225	

Die sämtlichen unter Anwendung von Theocin. natr. acet. unternommenen Versuche brachten ein frappantes Resultat:

In sämtlichen Versuchen trat eine deutliche Diurese ein, die einige Stunden anhielt. Dann setzte ein Stadium ausgesprochener Oligurie ein, das ungefähr nach Ablauf eines Tages in eine der Norm entsprechende Harnausscheidung kontinuierlich überging.

Bezüglich der Kochsalzausfuhr ließen sich in den vorliegenden Versuchen keine so regelmäßigen Resultate erzielen, daß wir uns berechtigt fühlten, daraus Schlüsse zu ziehen.

Doch wog im allgemeinen der Eindruck vor, daß während des Höhepunkts der Diurese die Kochsalzausscheidung vermindert sei. Ein Eindruck, der immerhin dadurch noch schwerwiegender wurde, daß die Injektion des Theocin. natr. acet. zumeist mit einer Infusion von 100 ccm physiologischer Kochsalzlösung verbunden war, derzufolge eher eine Steigerung der Kochsalzkonzentration des Urins hätte erwartet werden können.

Um so frappanter sind die Ergebnisse, die die Untersuchung des die Diurese begleitenden Blutspiegels ergab: während der eigentlichen Diurese trat stets eine deutliche Verminderung der Kochsalzkonzentration des Urins ein, die um so eindrucksvoller wirken mußte, als wir nach der die Theocininjektion begleitenden Infusion physiologischer Kochsalzlösung eher eine leichte Steigerung der Kochsalzkonzentration des Blutes erwarten mußten. Während des der Diurese folgenden oligurischen Stadiums stellte sich alsdann die Kochsalzkonzentration des Blutes wieder langsam auf ihr normales Niveau ein.

Im übrigen war die Diurese stets von einer, teilweise außerordentlich deutlichen Eindickung des Blutes begleitet: wir konnten

aber auch feststellen, daß die Veränderungen der Wasser- und Kochsalzkonzentration des Blutes, die wir beobachten konnten, auf die Wirkung des Diuretikums zurückgeführt werden mußten, nicht etwa auf Stoffwechselvorgänge, die von der Darreichung der 100 ccm physiologischer Kochsalzlösung abhängig wären, — denn wir konnten sie, und zwar in unmittelbarem Anschluß an die Theocindarreichung, auch feststellen, wenn wir die Einflößung der physiologischen Kochsalzlösung und die Theophyllininjektion voneinander trennten.

VII.

Um nun aber auch einen Einfluß auszuschalten, den vielleicht die aliphatische Komponente des Theocin. natr. acet. auf den Gewebsaustausch haben könne, — sowie um die einzelnen Purinkörper untereinander bezüglich derartiger Blutwirkungen vergleichen zu können, unternahmen wir noch Versuche, in denen Theocinum purum, bzw. Coffeinum purum als Diuretikum verwandt wurde.

Versuch 9.

Weibliches Kaninchen, 1420 g schwer. Täglich gewöhnliche Krautkost ad libitum.

Im Diureseversuch am 25. X. 1916, 9^{00h} morgens, 0,2 g Theocin. purum.

Datum	Uhr	Körpergewicht in g	Urin			Blutserum		Bemerkungen
			Menge in ccm	Kochsalz in g	Kochsalz in %	Eiweißgehalt in %	Kochsalzgehalt in %	
20. XI. 1916	8^{00}	1420	—	—	—	—	—	—
21. XI. 1916	8^{00}	1420	360	0,8496	0,2360	5,77	0,4095	—
21. XI. 1916	9^{00}	—	0	—	—	5,55	0,4530	—
21. XI. 1916	11^{00}	—	35	0,0144	0,1910	5,50	0,4720	—
21. XI. 1916	13^{00}	—	—	—	—	5,79	0,4648	—
21. XI. 1916	15^{00}	—	88	0,3377	0,3838	—	0,4743	—
21. XI. 1916	17^{00}	—	—	—	—	—	—	—
22. XI. 1916	8^{00}	—	225	0,7085	0,3149	5,74	0,4381	—
23. XI. 1916	8^{00}	—	125	0,2257	0,1806	5,74	0,4777	—
24. XI. 1916	8^{00}	—	435	—	—	—	—	—
25. XI. 1916	9^{00}	1450	390	1,0311	0,2644	6,03	0,4671	Theocinversuch.
			0,2 g Theocin. purum.					
25. XI. 1916	10^{00}	1390	53	0,1375	0,2972	6,18	0,4459	
25. XI. 1916	12^{00}	1370	0	0	0	6,24	0,4282	
25. XI. 1916	15^{00}	1320	32	0,1617	0,5053	6,24	0,4507	
25. XI. 1916	18^{00}	1270	32	0,1380	0,4315	6,12	0,4852	
26. XI. 1916	9^{00}	1230	25	0,1121	0,4402	6,12	0,4998	
27. XI. 1916	9^{00}	—	190	0,1590	0,0837	5,98	0,4702	

Versuch 10.

Weibliches Kaninchen, 1500 g schwer. Täglich 100 ccm physiologische NaCl-Lösung. Dazu Hafer ad libitum.
Im Diureseversuch morgens 100 ccm physiologische NaCl-Lösung. Dazu morgens 9^{00h} 0,05 g Coffein. purum subkutan. Kein Hafer.

Datum	Uhr	Körpergewicht in g	Urin			Blutserum		Bemerkungen
			Menge in ccm	Kochsalz in g	Kochsalz in %	Eiweißgehalt in %	Kochsalzgehalt in %	
4. XII. 1916	9^{00}	1500	140	0,4459	0,3185	—	0,5105	—
5. XII. 1916	9^{00}	1530	82	0,6231	0,7599	5,24	0,5435	—
6. XII. 1916	9^{00}	1620	95	0,9195	0,9679	5,46	0,5505	Coffeinversuch.
0,05 g Coffein. purum subkutan.								
6. XII. 1916	10^{00}	1530	97	0,4580	0,4722	5,57	0,5181	
6. XII. 1916	12^{00}	1510	14	0,1628	1,1449	5,90	0,5587	
6. XII. 1916	2^{00}	1510	0	0	0	5,57	0,5400	
6. XII. 1916	4^{00}	1500	12	0,1416	1,1800	5,70	0,5480	
7. XII. 1916	9^{00}	1450	25	0,1633	0,6534	5,48	0,5416	—

Versuch 11.

Weibliches Kaninchen, 1200 g schwer. Morgens 100 ccm 0,862 %ige NaCl-Lösung. Hafer ad libitum.
Im Diureseversuch morgens 100 ccm einer 0,862 %igen NaCl-Lösung. Kein Hafer. Dazu morgens 9^{00h} subkutan 0,05 g Coffein. purum in 10 ccm Aqua dest.

Datum	Uhr	Körpergewicht in g	Urin			Blutserum		Bemerkungen
			Menge in ccm	Kochsalz in g	Kochsalz in %	Eiweißgehalt in %	Kochsalzgehalt in %	
4. XII. 1916	9^{00}	1200	200	0,5822	0,2911	—	0,5007	—
5. XII. 1916	9^{00}	1250	63	0,3386	0,5376	6,09	0,4955	—
6. XII. 1916	9^{00}	1370	70	0,7854	1,1220	6,07	0,5408	Coffeinversuch.
0,05 g Coffein. purum subkutan.								
6. XII. 1916	10^{00}	1300	75	0,3542	0,4722	6,50	0,5038	
6. XII. 1916	12^{00}	1250	53	0,4081	0,7701	6,70	0,5288	
6. XII. 1916	14^{00}	1250	0	0	0	5,90	0,5573	
6. XII. 1916	16^{00}	1230	7	0,0827	1,1819	6,44	0,5625	
7. XII. 1916	9^{00}	1170	47	0,3055	0,6500	6,33	0,5200	—

Auch hier konnten wir die Veränderungen des Bilanzstoffwechsels und des intermediären Stoffwechsels konstatieren, die bei Anwendung von Theocin. natr. acet. aufgefallen waren:

Im Gesamthaushalt eine einige Stunden dauernde z. T. hochgradige Diurese, der in unmittelbarem Anschluß eine Oligurie folgt. Während der Diurese im allgemeinen eine Verminderung in der Ausfuhr der festen Harnbestandteile.

Ferner im Gewebsaustausch während der Diurese eine deutliche Eindickung des Blutes und eine die Verminderung des Wassergehalts des Blutes noch überschreitende, teilweise außerordentlich erhebliche Verminderung der Kochsalzkonzentration des Blutes.

VIII.

Es blieb uns noch übrig, die Theocinversuche auch auf Menschen auszudehnen.

Dabei wurde nur Theocin. natr. acet. als Diuretikum angewandt.

Auch in den am Menschen vorgenommenen Versuchen fanden wir die vom Tierversuch her gewohnten Resnltate wieder. Auch hier fanden wir nach Theophyllindarreichung eine deutliche Steigerung der Diurese. Wir mußten aber konstatieren, daß die Verminderung der Kochsalzkonzentration, die im Tierversuch die Diurese im allgemeinen mit ziemlicher Regelmäßigkeit begleitete, sich hier innerhalb leidlicher Schwankungen hielt, wohl aus dem Grunde, daß die Urinausscheidung hier überhaupt genauer zeitlicher Abgrenzung und exakter Messung in verhältnismäßig geringem Maße zugängig war.

Dafür treten in den vorliegenden am Menschen unternommenen Versuchen die Veränderungen des Blutspiegels, d. h. eine absolute Verminderung des Wassergehalts und eine noch über das absolute Maß hinausgehende prozentuale Verminderung der Kochsalzkonzentration mit allergrößter, eindrucksvollster Deutlichkeit auf.

Versuch 12.

Patient E. (Neurasthenie). Ab 29. XII. 1916 10 g NaCl zu gewöhnlicher Kost. Am 2. I. 1917 Theocintag: morgens 6^{00h} 0,3 g Theocin. natr. acet.

Datum	Uhr	Urin			Blutserum		Bemerkungen
		Menge in ccm	Kochsalz in g	Kochsalz in %	Eiweißgehalt in %	Kochsalzgehalt in %	
29. XII. 1916	—	—	—	—	7,97	0,6644	—
30. XII. 1916	—	—	—	—	7,84	0,6387	—
31. XII. 1916	7^{00}	900	—	0,7254	—	0,6515	—

Versuch 10.

Weibliches Kaninchen, 1500 g schwer. Täglich 100
NaCl-Lösung. Dazu Hafer ad libitu
Im Diureseversuch morgens 100 ccm physiologische
morgens 9^{00h} 0,05 g Coffein. purum subkuta

Datum	Uhr	Körpergewicht in g	Urin			Eiw[illegible]
			Menge in ccm	Kochsalz in g	Kochsalz in %	
4. XII. 1916	9^{00}	1500	140	0,4459	0,3185	
5. XII. 1916	9^{00}	1530	82	0,6231	0,7599	
6. XII. 1916	9^{00}	1620	95	0,9195	0,9679	
			0,05 g Coffein. purum			
6. XII. 1916	10^{00}	1530	97	0,4580	0,47[illegible]	
6. XII. 1916	12^{00}	1510	14	0,1628	1,1[illegible]	
6. XII. 1916	2^{00}	1510	0	0		
6. XII. 1916	4^{00}	1500	12	0,1416		
7. XII. 1916	9^{00}	1450	25	0,1633		

Ver[illegible]

Weibliches Kaninchen, 1200 g
NaCl-Lösu
Im Diureseversuch morge
Kein Hafer. Dazu morgen

Datum	Uhr	Körpergewicht in g
4. XII. 1916	9[illegible]	
5. XII. 1916		
6. XII. [illegible]		

…hsalz …%	Blutserum Eiweißgehalt in %	Kochsalzgehalt in %	Bemerkungen
…in. natr. acet.			
1,194	8,69	0,6440	Theocintag.
—	8,92	0,5675	
—	7,97	0,5603	
—	7,32	0,5621	
1,04	—	—	
1,194	—	—	—
0,772	7,39	0,6293	—

IX.

… die besondere Bedeutung des Theophyllin- … insipidus-Kranken wurde nun noch ein Ver- … Patienten vorgenommen.

…h machte sich im Bilanzstoffwechsel die anuri- …hrfacher Theophyllineinverleibung mit eminenter …l.

…ren Stoffwechsel traten mit eben solcher Deutlich- …heophyllinversuch charakteristischen Veränderungen …radige Eindickung des Blutes und eine hochgradige …der Kochsalzkonzentration des Blutes, die im ganzen …l.

Versuch 14.

Patient M. (Diabetes insipidus).

	…rperewicht in g	Urin Menge in ccm	Kochsalz in g	Kochsalz in %	Blutserum Eiweißgehalt in %	Kochsalzgehalt in %	Bemerkungen
	—	5500	20,38	0,37	6,88	0,592	Vortag.
…7	—	6550	34,71	0,53	7,14	0,592	3 × 0,3 g Theocin.
					8,67	0,574	
					8,56	0,566	
…1917	—	2800	12,40	0,45	7,89	0,556	Nachtag.
…1917	—	—	—	—	6,92	0,591	—

Datum	Uhr	Urin			Blutserum		Bemerkungen
		Menge in ccm	Kochsalz in g	Kochsalz in %	Eiweiß-gehalt in %	Kochsalz-gehalt in %	
1. I. 1917	6^{00}	400	—	0,2626	—	—	—
1. I. 1917	7^{00}	—	—	—	7,54	0,6641	—
1. I. 1917	9^{00}	—	—	—	8,04	0,6657	—
1. I. 1917	11^{00}	—	—	—	7,67	0,6633	—
1. I. 1917	12^{00}	100	—	0,3861	—	—	—
1. I. 1917	13^{00}	—	—	—	7,52	0,6225	—
1. I. 1917	15^{00}	—	—	—	7,45	0,6202	—
1. I. 1917	17^{00}	150	—	0,7254	7,52	0,6338	—
1. I. 1917	19^{00}	200	—	0,5031	—	0,6487	—
		0,3 g Theocin. natr. acet.					
2. I. 1917	7^{00}	—	—	—	7,35	0,6227	Theocintag.
2. I. 1917	8^{00}	200	—	1,4274	—	—	
		1050					
2. I. 1917	9^{00}	—	—	—	8,32	0,6070	
2. I. 1917	11^{00}	—	—	—	8,56	0,5909	
2. I. 1917	13^{00}	350	—	0,7956	8,43	0,5980	
2. I. 1917	15^{00}	500	—	0,4446	8,32	0,5978	
2. I. 1917	17^{00}	—	—	—	—	—	
2. I. 1917	23^{00}	900	—	0,4914	—	—	
3. I. 1917	7^{00}	650	—	0,4095	—	—	—

Versuch 13.

Patient K. (Myelitis luetica). Ab 16. II. 1917 7^{00h} täglich 10 g NaCl zu gewöhnlicher Kost. Am 19. II. 1917 Theocintag: morgens 6^{00h} 0,3 g Theocin. natr. acet.

Datum	Uhr	Urin			Blutserum		Bemerkungen
		Menge in ccm	Kochsalz in g	Kochsalz in %	Eiweiß-gehalt in %	Kochsalz-gehalt in %	
16. II. 1917	7^{00}	—	—	—	7,95	0,6211	—
16. II. 1917	19^{00}	1200	9,236	1,603	—	—	—
17. II. 1917	7^{00}	400	8,376	2,094	6,70	0,6591	—
17. II. 1917	19^{00}	1200	13,080	1,09	—	—	—
18. II. 1917	7^{00}	1300	4,470	1,49	6,98	0,6655	—
18. II. 1917	10^{00}	—	—	—	7,74	0,6446	—
18. II. 1917	13^{00}	—	—	—	7,92	0,6181	—
18. II. 1917	15^{00}	—	—	—	7,50	0,6402	—
18. II. 1817	19^{00}	900	10,350	1,15	—	—	—

Datum	Uhr	Urin			Blutserum		Bemerkungen
		Menge in ccm	Kochsalz in g	Kochsalz in %	Eiweiß-gehalt in %	Kochsalz-gehalt in %	
		0,3 g Theocin. natr. acet.					
19. II. 1917	7⁰⁰	200	2,380	1,194	8,69	0,6440	Theocintag.
19. II. 1917	10⁰⁰	—	—	—	8,92	0,5675	
19. II. 1917	13⁰⁰	—	—	—	7,97	0,5603	
19. II. 1917	15⁰⁰	—	—	—	7,32	0,5621	
19. II. 1917	19⁰⁰	1800	19,62	1,04	—	—	
20. II. 1917	7⁰⁰	100	1,19	1,194	—	—	—
20. II. 1917	19⁰⁰	350	2,70	0,772	7,39	0,6293	—

IX.

Mit Rücksicht auf die besondere Bedeutung des Theophyllinversuchs beim Diabetes insipidus-Kranken wurde nun noch ein Versuch an einem solchen Patienten vorgenommen.

In diesem Versuch machte sich im Bilanzstoffwechsel die anurisierende Wirkung mehrfacher Theophyllineinverleibung mit eminenter Deutlichkeit geltend.

Im intermediären Stoffwechsel traten mit eben solcher Deutlichkeit die für den Theophyllinversuch charakteristischen Veränderungen auf: eine hochgradige Eindickung des Blutes und eine hochgradige Verminderung der Kochsalzkonzentration des Blutes, die im ganzen um 17 % abfiel.

Versuch 14.

Patient M. (Diabetes insipidus).

Datum	Körper-gewicht in g	Urin			Blutserum		Bemerkungen
		Menge in ccm	Kochsalz in g	Kochsalz in %	Eiweiß-gehalt in %	Kochsalz-gehalt in %	
9. II. 1917	—	5500	20,38	0,37	6,88	0,592	Vortag.
10. II. 1917	—	6550	34,71	0,53	7,14	0,592	3 × 0,3 g Theocin.
					8,67	0,574	
					8,56	0,566	
11. II. 1917	—	2800	12,40	0,45	7,89	0,556	Nachtag.
12. II. 1917	—	—	—	—	6,92	0,591	—

X.

Daraufhin blieb uns noch die letzte und, wie uns schien, bedeutungsvollste Teilaufgabe unserer Untersuchungen übrig.

Theophyllininjektion an nierenlosen Tieren vorzunehmen, d. h. jene charakteristischen Veränderungen des Blutspiegels, die wir im Theocinversuch mit größter Regelmäßigkeit beobachten konnten, und die wir sowohl als den primären Ausdruck einer Blutwirkung der Purinkörper, wie als die sekundäre Folge der Purinkörperdiurese betrachten konnten, auf die Unmittelbarkeit ihrer Genese zu prüfen.

Versuche an nierenlosen Tieren.

Versuch 15.

Kaninchen, entniert. Nach der Entnierung 50 ccm physiologische NaCl-Lösung peroral verabreicht (Kontrolltier).

Datum	Uhr	Körpergewicht in g	Blut		Bemerkungen
			Serumeiweiß in %	Serum-NaCl in %	
3. IV. 1917	7^{00}	—	—	0,5665	Entniert um 7^{00h} abends.
3. IV. 1917	8^{00}	—	—	0,5830	—
3. IV. 1917	10^{00}	—	—	0,6090	—

Versuch 16.

Kaninchen, entniert. Nach der Entnierung perorale Verabreichung von 50 ccm Aqua destillata (Kontrolltier).

Datum	Uhr	Körpergewicht in g	Blut		Bemerkungen
			Serumeiweiß in %	Serum-NaCl in %	
1. IV. 1917	12^{00}	1545	6,03	0,555	Entniert um 12^{00h}.
1. IV. 1917	1^{00}	1540	5,77	0,559	—
1. IV. 1917	3^{00}	1515	5,75	0,579	—
1. IV. 1917	5^{00}	1512	5,66	0,533	—
1. IV. 1917	7^{00}	1510	5,60	0,561	—

Versuch 17.

Kaninchen, entniert. Nach der Entnierung perorale Verabreichung von 50 ccm physiologischer NaCl-Lösung und 0,3 ccm Theocin. purum.

Datum	Uhr	Körpergewicht in g	Blut		Bemerkungen
			Serumeiweiß in %	Serum-NaCl in %	
3. IV. 1917	7 30	—	—	0,554	Entniert um 7 30 h.
3. IV. 1917	8 30	—	—	0,528	—
3. IV. 1917	10 30	—	—	0,520	—

Versuch 18.

Kaninchen, entniert. Nach der Entnierung perorale Verabreichung von 50 ccm Aqua destillata und 0,3 ccm Theocin. purum.

Datum	Uhr	Körpergewicht in g	Blut		Bemerkungen
			Serumeiweiß in %	Serum-NaCl in %	
11. IV. 1917	12 30	1539	5,66	0,5950	Entniert um 12 30 h.
11. IV. 1917	1 30	1539	6,03	0,5855	—
11. IV. 1917	3 30	1520	5,71	0,5805	—
11. IV. 1917	5 30	1510	5,60	0,5900	—
11. IV. 1917	8 00	1500	5,60	0,5872	—

Versuch 19.

Kaninchen, entniert. Nach der Entnierung perorale Verabreichung von 50 ccm physiologischer NaCl-Lösung und 0,3 ccm Theocin. natr. acet.

Datum	Uhr	Körpergewicht in g	Blut		Bemerkungen
			Serumeiweiß in %	Serum-NaCl in %	
16. IV. 1917	12 00	1580	4,81	0,555	Entniert um 12 00 h.
16. IV. 1917	1 00	1550	5,72	0,525	—
16. IV. 1917	3 00	1530	5,29	0,531	—
16. IV. 1917	5 00	1525	4,75	0,555	—
16. IV. 1917	7 00	1505	4,44	0,558	—

Versuch 20.

Kaninchen, entniert. Nach der Entnierung perorale Verabreichung von 50 ccm physiologischer NaCl-Lösung und 0,3 ccm Theocin. natr. acet.

Datum	Uhr	Körpergewicht in g	Blut	
			Serumeiweiß in %	Serum-NaCl in %
17. IV. 1917	12⁰⁰	1670	5,40	0,573
17. IV. 1917	1⁰⁰	1635	6,25	0,535
17. IV. 1917	3⁰⁰	1600	5,92	0,562
17. IV. 1917	5⁰⁰	1595	5,29	0,569
17. IV. 1917	7⁰⁰	1585	5,12	0,574

Das Resultat dieser Untersuchungen ergab demnach einem eminent eigenartigen, recht deutlichen und regelmäßigen Befund.

Während in sämtlichen Versuchen, die an nierenlosen, nicht mit Theophyllin vorbehandelten Tieren vorgenommen wurden, also in den beiden ersten Versuchen dieser Versuchsreihe, die Kochsalzkonzentration des Blutes, nach Vornahme der Nephrektomie eine deutliche Steigerung verzeichnete, sank sie in den mit Theophyllininjektionen behandelten nephrektomierten Tieren mit ebensolcher Deutlichkeit ab — blieb während der Zeitdauer, während derer eine unmittelbare Theophyllinwirkung angenommen werden konnte, auf gleichmäßigem Tiefstand —, um sich offenbar nach Resorption des Theophyllin zu ihrem Ausgangspunkt langsam zu erheben.

Ebenso verhielt sich der Wassergehalt des Blutes: bei den nephrektomierten, aber nicht mit Theophyllin vorbehandelten Tieren machte sich infolge der mit der Nephrektomie verbundenen Wasserdarreichung eine Hydrämisierung des Blutes geltend. Bei den nephrektomierten, aber gleichzeitig mit Theophyllin behandelten Tieren trat nicht nur keine Steigerung, sondern sogar, und zwar nur in unmittelbarem, äußerst charakteristischem Anschluß an die Theophyllinwirkung eine erhebliche Eindickung des Blutes auf.

XI.

Die Ergebnisse der vorliegenden Versuche lassen sich demnach in toto zu folgenden Schlüssen über die Wirkung des Theophyllins auf den Gewebsaustausch bzw. über Auslösung und Ablauf der Theophyllindiurese zusammenfassen, — Schlüsse, die, wie alle derartigen

Allgemeinschlüsse, cum grano salis zu verstehen, nicht als für jedes Experiment bindend anzusehen sind.

Jede Theophyllindiurese zerfällt gleichsam in zwei zeitlich aufeinander folgende Teile: zunächst tritt als eigentliche Diurese ein polyurisches Stadium ein, während dessen die Harnmenge hochgradig gesteigert ist; alsdann folgt ein oligurisches Stadium, in dem die Harnausscheidung unter ihr normales Maß verringert wird.

Der Kochsalzstoffwechsel zeigt dabei folgende charakteristische Alterationen: während des polyurischen Stadiums, alias während der eigentlichen Theophyllindiurese, kommt es mit größter Regelmäßigkeit und größter Deutlichkeit zu einer Verminderung der Kochsalzkonzentration des Blutes, der im allgemeinen auch eine Verminderung der Kochsalzkonzentration des Urins entspricht.

Während des oligurischen Stadiums, alias im Anschluß an die Theophyllindiurese, gehen die Kochsalzkonzentration des Urins und die Kochsalzkonzentration des Blutes langsam auf ihr Normalmaß zurück, — der Kochsalzgehalt des Urins sogar noch vielfach darüber hinaus.

Der Wassergehalt des Blutes zeigt während des diuretischen Stadiums, d. h. im Stadium der Wasserausschwemmung, durchweg eine hochgradige Verminderung, um sich im oligurischen Stadium, d. h. in der Zeit, da der Organismus Wasser wiederum einspart, langsam auf sein normales Niveau zu heben.

Aber noch eine weitere und wichtigere Tatsache haben die vorliegenden Experimente mit Regelmäßigkeit und Sicherheit ergeben.

Ebenso wie am normalen Tiere tritt am nierenlosen Tiere nach Darreichung von Theophyllin eine absolute Verminderung des Wassergehalts und eine noch darüber hinausgehende Verminderung des Kochsalzgehaltes des Blutes ein.

XII.

Wir fragen uns nunmehr:

Welche Bedeutung haben diese Ergebnisse, die innerhalb der vorliegenden Versuche einerseits bezüglich des Gesamthaushalts, d. h. der Harnausscheidung, andererseits bezüglich des Gewebsaustausches, d. h. des die Harnausscheidung begleitenden Blutspiegels, gewonnen wurden?

Bezüglich des Gesamthaushalts konnten wir feststellen, daß jede Purinkörperdiurese in zwei aufeinander folgende Stadien zerfällt: in ein polyurisches Anfangsstadium und in ein oligurisches Spätstadium.

Diese Tatsache scheint uns in vollem Einklang zu stehen mit jener anderen von Barcroft und Straub, Loewi, Schlayer beobachteten Tatsache, derzufolge vermehrte Coffeininjektionen eine Anurie erzeugen. Es scheint uns, daß sich die von uns aufgedeckte Regelmäßigkeit zu der schon bisher bekannten Tatsache gleichsam verhält, wie der Positiv zum Komparativ, wie ein einfacher Reiz zu einer Summation von Reizen, d. h. es scheint uns möglich zu sein, daß, wenn einmalige Injektionen eine Oligurie bedingen, mehrmalige Injektionen eine Anurie erzwingen werden.

Bezüglich des intermediären Stoffwechsels stellten wir fest, daß dem Theophyllin eine direkte Wirkung auf den Gewebsaustausch zukommt, die sich in einer absoluten Verminderung des Wassergehalts und einer noch über das ablolute Maß hinausgehenden prozentualen Verminderung der Kochsalzkonzentration des Blutes dokumentiert.

Es erhebt sich nunmehr für uns die Frage:

Zu welcher Korrektur und Erweiterung unserer theoretischen Anschauungen von der Auslösung und vom Ablauf der Purinkörperdiurese können uns derartige neue Kenntnisse berechtigen?

Zunächst stellen wir uns die Frage: kann diese Wirkung der Purinkörper auf den Gewebsaustausch als die Basis der Purinkörperdiurese angesehen werden?

Diese Frage kann bejaht werden; denn wir sind nach unseren Versuchen durchaus nicht mehr genötigt, die Eindickung des Blutes, die wir am Normaltiere und am Menschen nach Darreichung sämtlicher Purinkörper gefunden haben, als sekundären Folgezustand der Diurese anzusehen.

Dasselbe gilt von der Einwirkung des Theocins auf die Kochsalzausscheidung: auch ohne spezifische Nierenzellenarbeit kommt sie zustande, wenn sie auch alsdann in die Gewebe hinein statt hat.

Andererseits aber ist die Annahme einer spezifisch renalen Wirkung der Purinkörper auf Grund der vorliegenden Versuche durchaus nicht mit Sicherheit abzustreiten, d. h. wir können in der Eindickung des Blutes, die die Wirkung sämtlicher Purinkörper begleitet, nicht nur ein primäres Moment, sondern auch gleichzeitig eine sekundäre Folge der renalen Wasserauscheidung sehen, und könnten alsdann annehmen,

daß bei der Auflösung der Purinkörperdiurese sich Blutwirkung und Nierenwirkung kombinieren.

Damit gelangen wir aber schon zu der zweiten Frage, die sich bei Durchsicht der vorliegenden Versuche aufdrängt: Ist die Wirkung der Purinkörper auf den Gewebeaustausch überhaupt an der Auslösung der Purinkörperdiurese beteiligt?

Diese Frage kann unbedingt bejaht werden; denn wir müssen annehmen, daß nach Darreichung von Purinkörpern nicht nur bei nierenlosen Tieren, sondern auch beim Normaltiere Wasser und Kochsalz aus dem Blute in die Gewebe ausströmen und wir müssen weiterhin annehmen, daß eine derartige Ausschwemmung von Wasser und Kochsalz nicht nur im pararenalen, sondern auch im renalen Gefäßsystem vor sich geht.

Gerade darin liegt eines der wesentlichsten Charakteristika, durch die sich die Purindiurese von der gewöhnlichen Diurese unterscheidet: Bei der Wasserdiurese findet ein Zustrom aus den Geweben nach dem Blut statt (vgl. Veil, Regnier), bei der Theocindiurese dagegen ein Ausströmen aus dem Blute.

So erklärt sich ganz von selbst die Tatsache des der Polyurie folgenden oligurischen bzw. anurischen Stadiums.

Dieser Gedankengang erhält übrigens innerhalb der vorliegenden Versuche selbst eine vortreffliche Illustration in der Tatsache, daß gerade in denjenigen Versuchen, in denen die Erniedrigung der Kochsalzkonzentration des Blutes sehr deutlich war, auch die Oligurie am stärksten hervortrat, z. B. in den Versuchen 7—10, und 13, 14.

XIII.

Gleichsam anhangsweise möge nun noch eine weitere Frage erörtert werden: die Frage der Erklärung der eigentümlichen Sonderstellung, die innerhalb der vorliegenden Versuche das Coff. natr. benz. unter den Purinkörpern einnahm.

Wir sahen, daß nach Injektion won Coff. pur. und Theocin. pur., also nach Darreichung von reinen Purinkörpern, sich eine Kochsalzverarmung des Blutes einstellte; wir sahen dieselbe Blutwirkung nach Darreichung von Theocin. natr. acet., also eines aliphatischen Purindoppelsalzes auftreten, vermißten sie aber in jenen Versuchen, in denen Coff. natr. benz., d. h. ein aromatisches Doppelsalz des Coffeins, als Diuretikum gegeben wurde.

Dabei konnten wir feststellen, daß nach Darreichung von Coff. natr. benz. wohl, wie in allen übrigen Versuchen, eine Verarmung des Blutes an Wasser eintrat, nicht aber, wie sonst, eine Verminde-

rung der Kochsalzkonzentration des Blutes. Dies Versuchsergebnis scheint uns mit außerordentlicher Deutlichkeit zu beweisen, daß die Kochsalzverarmung des Blutes und die Verminderung des Wassergehalts des Blutes zwei isolierte und voneinander unabhängige, auf der Wirksamkeit verschiedener Regulationsmechanismen beruhende Vorgänge sind; d. h. daß das Wasser, wenn es unter der Einwirkung von Purinkörpern die Blutbahn verläßt, nicht schlechthin vom Kochsalz mitgerissen wird, wie z. B. bei einer nach Injektion konzentrierter Kochsalzlösung einsetzenden Bewegung der Gewebsflüssigkeiten, sondern daß in der Purinkörperdiurese einerseits das Wasser und andererseits das Kochsalz selbständig die Blutbahn verlassen.

XIV.

Schließlich wollen wir der letzten Überlegung nahe treten, die sich aus der Durchsicht der vorliegenden Versuche und aus der Verfolgung der an die vorliegenden Versuche geknüpften theoretischen Anschauungen ergeben mag: der Frage nach dem »Angriffspunkt«, an dem das Theophyllin seine Wirkung entfaltet, wenn es die Kochsalzkonzentration des Blutes und den Wassergehalt des Blutes vermindert.

Zur Beantwortung dieser Frage müssen wir gleichsam als Voraussetzung zunächst feststellen, daß die Alterationen des Blutspiegels, die durch Theophyllin ausgelöst werden, nicht etwa auf einer Störung der Permeabilität der Blutzellen — wie sie z. B. Snapper aufdecken konnte — beruhen können; einfach deshalb nicht, weil wir dieselben Alterationen der Konzentration des Blutes auch fanden, wenn wir nicht nur den Kochsalzgehalt des Serums, sondern auch den Kochsalzgehalt des Gesamtblutes analysierten. So daß wir gezwungen sind, die Änderungen des Blutspiegels auf Alterationen zurückzuführen, die sich nach Darreichung von Purinkörpern in der Permeabilität bzw. der Resorptionsfähigkeit der Gefäßwandzellen, überhaupt der die Blutbahn umgebenden Gewebe einstellen müssen.

Nunmehr können wir uns die Frage stellen: wie werden die Gefäßwandzellen vom Theophyllin angegriffen?

Zwecks Beantwortung einer solchen Frage werden wir wohl zunächst an eine direkte Beeinflussung der das strömende Blut begrenzenden Gewebe eben vom strömenden Blute aus, gleichsam an eine Wirkung per contiguitatem denken.

Wenn wir aber bedenken, daß bereits für eine andere »osmotische Substanz« des Blutes, nämlich für den Blutzucker eine direkte Alteration der Vorgänge des Gewebsaustausches, an denen er teilnimmt,

und zwar eine zentralnervöse Alteration nachgewiesen ist, so werden wir uns wohl des Gedankens nicht erwehren können, daß auch die Purinkörper die Alterationen der Kochsalzkonzentration und des Wassergehalts auf dem Wege zentraler Reize auslösen.

Im übrigen haben neuere Versuchungen gezeigt, daß die Diurese nicht nur durch die Drüsen mit innerer Sekretion, d. i. durch Hormone, z. B. durch die Epithelkörperchen (Ott und Scott), durch die Hypophyse, durch die Schilddrüse (Eppinger), sondern auch durch fermentartige Substanzen, die im Magen-Darmtraktus vorhanden sind (Cow), beeinflußt werden kann — in ähnlichem Maße, wie z. B. der Zuckerhaushalt und die Zuckerausscheidung durch die Funktion des Pankreas beeinflußt werden. Es bestehen also, wie für den Zucker-, so auch für den Wasser- und Kochsalzhaushalt Regulationsmechanismen zentraler oder peripherer Natur; und nach den vorliegenden Untersuchungen kann man wohl annehmen, daß die Purinkörper auf derartige Regulationsmechanismen einwirken.

XV.

Wir können demnach die Ergebnisse unserer Arbeit in folgenden Schlußfolgerungen zusammenfassen.

Das Theophyllin besitzt eine Wirkung auf den Gewebsaustausch, die sich in einer absoluten Verminderung des Wassergehalts des Blutes und in einer noch darüber hinausgehenden, prozentualen Verminderung der Kochsalzkonzentration des Blutes ausdrückt.

Durch eine derartige Wirkung des Theophyllins auf den Gewebsaustausch läßt sich eine Tatsache aufs einfachste erklären, die bisher einer einfachen Erklärung unzugänglich war: die Tatsache, daß in der Theophyllindiurese, überhaupt in der Purinkörperdiurese, dem ausgesprochen polyurischen Anfangsstadium ein ausgesprochen oligurisches Spätstadium folgt bzw. daß vermehrte Purinkörperinjektionen die Diurese hemmen, sogar zum Stillstand bringen.

Literatur.

(Ich begnüge mich hier damit, die unmittelbar im Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit stehende Literatur anzuführen, zumal ausführliche Zusammenstellungen der Literatur in letzter Zeit mehrfach erschienen sind.)

Barcroft und Straub, Journ. of Phys. Bd. 41, S. 145. — Bronner, Diss. Straßburg 1886. — Cow, Einige Studien über Diurese. Archiv f. exper. Path. u. Pharm. 1912. — Eppinger, Zur Pathologie und Therapie des menschlichen

Ödems 1917. — Gaisböck, Archiv f. exper. Path. u. Pharm. 1911. — Gottlieb und Magnus, Ebenda Bd. 45. — Grünwald, Ebenda Bd. 60. — Hirokawa, Hofmeisters Beiträge Bd. 11. — Loewi, Archiv f. exper. Path. u. Pharm. 1902. — Loewi und Fletcher, Ebenda 1905. — E. Meyer, Über den gegenwärtigen Stand der Pathologie und Therapie des Diabetes insipidus. Halle a. S. 1914. — H. Meyer und R. Gottlieb, Lehrbuch der experimentellen Pharmakologie. — Oeser, Diss. Heidelberg 1917. — Ott und Scott, American Journal of Medecine 1910 (zitiert nach Cow). — Regnier, Zeitschr. f. exper. Path. u. Therapie 1916. — Rost, Archiv f. exper. Path. u. Pharm. 1896. — Schlayer, Deutsches Archiv f. klinische Medizin Bd. 111. — Schmiedeberg, Lehrbuch der Pharmakologie. — v. Schröder, Archiv f. exper. Path. u. Pharm. 1887. — Snapper I, Deutsches Archiv f. klin. Medizin Bd. 111. — Snapper II, Ebenda. — v. Sobieranski, Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 35. — K. Spiro und D. Hellin, Ebenda Bd. 48. — K. Spiro und H. Vogt, Ergebnisse der Physiologie Bd. 1. — Veil, Deutsches Archiv f. klin. Medizin Bd. 119. — Weber, Deutsche med. Wochenschrift 1916.

VII.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Breslau.
(Direktor: Geheimrat Dr. Pohl.)

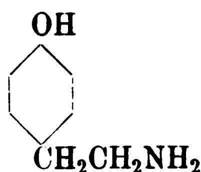
Zur Kenntnis der Wirkungen des Imidazols.

Von
Hellmut Auvermann,
Oberarzt der Reserve.

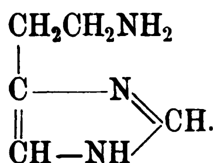
(Mit 24 Kurven.)

I.

In dem seit altersher als Wehenmittel gebrauchten Mutterkorn (Secale cornutum) sind im Laufe des letzten Jahrzehntes unter anderen zwei Basen isoliert worden[1]), das Paraoxyphenyläthylamin $C_6H_4OHC_2H_4NH_2$ oder Tyramin



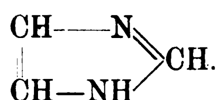
und das β-Imidoazolyläthylamin oder Histamin



Beide Substanzen haben außer sonstigen Wirkungen eine erregende auf den Uterus, die bei dem β-Imido schon nach sehr kleinen

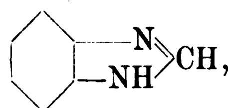
1) Vgl. Barger und Dale, Simpler natural bases 1914.

Dosen zu beobachten ist. Doch hat das letztere bisher noch keine praktische Bedeutung erlangt, da seine Anwendung beim Menschen der großen allgemeinen Giftigkeit wegen nicht frei von Bedenken ist. Während nun diese Körper pharmakologisch von den verschiedensten Autoren untersucht und zahlreiche, zum Teil ganz unerwartete Beziehungen zu vielen Organen (z. B. Wirkung des Histamins auf die Bronchialmuskulatur) aufgedeckt worden sind, findet man in der Literatur keine Angaben über die Wirkungen der Muttersubstanz des Histamins, des Imidazols = Glyoxalin

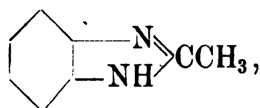


Wenn man berücksichtigt, wie sehr die Wirkung des Phenols durch die Einführung der Seitenkette — $CH_2CH_2NH_2$ quantitativ und qualitativ geändert wird (Tyramin), so waren von dem Vergleiche des Histamins und des Imidazols, das umgekehrt ein Histamin minus dieser Seitenkette ist, wertvolle Aufschlüsse über deren Bedeutung zu erwarten. Deshalb habe ich auf Veranlassung des Herrn Geheimrat Pohl diese Untersuchung durchgeführt.

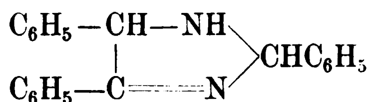
Außer dem Imidazol selbst habe ich auch noch der Vollständigkeit halber das Benzimidazol



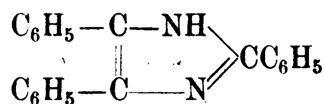
das Methylbenzimidazol



das Amarin

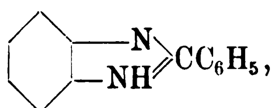


und das Lophin



untersucht.

Einen Versuch habe ich auch mit Phenylbenzimidazol



von dem mir eine größere Menge nicht zur Verfügung stand, angestellt.

Imidazol.

Das von mir benutzte Präparat war aus der Fabrik von Kahlbaum, Berlin bezogen. Es löste sich leicht in Wasser mit stark alkalischer Reaktion. Zu den Versuchen wurde es in genau mit Salzsäure neutralisierter Ringerlösung verwendet.

Allgemeinwirkung.

Beim Kaninchen war selbst nach großen subkutanen Dosen von Imidazol relativ wenig Abnormes zu beobachten. Man sah Zeichen von Schwäche, Schreckhaftigkeit, geringe Erhöhung der Atemfrequenz, alles wenig ausgesprochen und ziemlich rasch vorübergehend. Als Beispiel führe ich folgendes Versuchsprotokoll vom 29. I. 1918 an.

Kaninchen, 1670 g Gewicht. Normal 22 Atemzüge in 10″.

5^h 08′ 5 ccm einer 5 % igen Lösung = 0,25 Imidazol subkutan injiziert.
5^h 15′ 22 Atemzüge in 10″.
5^h 16′ 22 » » 10″.
5^h 22′ 22 » » 10″.
5^h 23′ 0,25 Imidazol subkutan.
5^h 26′ 24 Atemzüge in 10″.
5^h 30′ 24 » » 10″.
5^h 34′ 27 » » 10″. Die Atmung ist unregelmäßig, das Tier zeigt Zeichen von Schwäche und ist sehr schreckhaft. Es legt sich platt hin.
5^h 37′ 28 Atemzüge in 10″. Es wird unruhig, spitzt andauernd die Ohren, während es vorher ruhig da saß.
5^h 45′ die Haltung des Tieres ist wieder normal.
5^h 48′ 0,25 Imidazol subkutan.
5^h 50′ Unruhe.
5^h 51′ 28 Atemzüge in 10″.
5^h 52′ 30 » » 10″. Das Tier entleert reichlich Kot von normaler Konsistenz.
6^h 00′ das Tier ist wieder vollkommen normal. Im Harn der nächsten 24 Stunden ist reichlich Imidazol nachzuweisen (siehe unten).

Ausgesprochener sind die Symptome bei der Katze; besonders fiel hier ein starkes Sinken der Temperatur auf.

Katze, 1900 g Gewicht.

Temperatur 37,2; Respiration 5 in 10″; Puls 33 in 10″.

11^h 45′ 0,25 Imidazol subkutan.
11^h 46′ tritt Würgen ein.
11^h 47′ sie macht Leckbewegungen.
11^h 54′ Atmung beschleunigt, Salivation.
12^h 00′ Respiration 12 in 10″; Puls 27 in 10″.
12^h 10′ Atmung dauernd beschleunigt. Temperatur 36, Tier sehr ruhig.
12^h 30′ Temperatur 35,2.
1^h 00′ » 34,8.
2^h 40′ » 34,9, es tritt Erbrechen ein.
4^h 30′ Zittern; sie sitzt zusammengekauert da.
6^h 00′ Temperatur 36,5.

Am folgenden Tage früh 8^h 00′ Temperatur 35,2; Zittern.

Am Tage darauf früh 9^h 00′ Temperatur 34,3; sie frißt nicht. Gewicht 1760 g; sie ist apathisch, kataleptisch und fällt beim Laufen um.

11^h 30′ Temperatur 34,2.
Am folgenden Tage Temperatur 33,8.
Am Tage darauf Temperatur 33,5.
Einen Tag später Temperatur 34,0.
Am anderen Tage Temperatur 35,4.
In der nächsten Nacht tot; Gewicht des Tieres 1500 g.

Ein zweiter Versuch zeigte folgendes:

Katze, 1500 g Gewicht.

10^h 50′ Temperatur 38; Respiration 12 in 15″; Puls 160 in 1′.
11^h 00′ 0,25 Imidazol subkutan.
11^h 15′ Tier etwas aufgeregt.
11^h 25′ halluziniert und zeigt geringe Mydriasis; die Lichtreaktion ist gut.

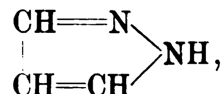
11^h 30′ Temperatur 37,2; die Atmung ist unregelmäßig, dyspnoisch, ungefähr 40 in 15″; sie bekommt Durchfall. Der Puls ist nicht zählbar.

11^h 38′ tritt Erbrechen ein.
12^h 00′ Temperatur 37,7; das Tier ist sehr matt und stöhnt.
12^h 45′ » 35,0.
1^h 50′ » 36,1.
2^h 30′ » 36,3. Das Tier sieht bedeutend wohler aus, keine Dyspnoe mehr.

6^h 00′ Temperatur 36,4.

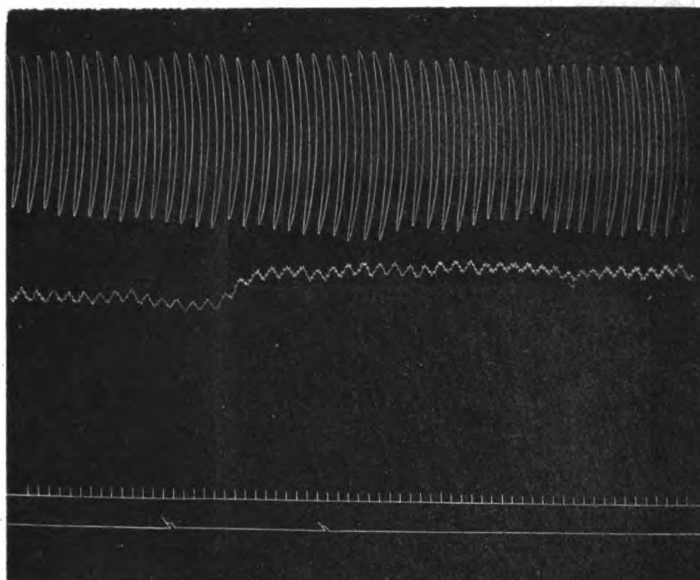
Am folgenden Tage abends 5^h 50′ Temperatur 39,2. Das Tier ist wieder vollkommen normal.

Die geringe allgemeine Giftigkeit des Imidazols ist um so bemerkenswerter, wenn wir sie mit der eines anderen isomeren heterozyklischen Ringes, des Pyrazols



vergleichen. Von diesem hat Canné[1]) bei Tappeiner festgestellt, daß einzelne Derivate recht giftig sind; so lähmen schon 0,5 bis 2 mg des Phenyldimethylpyrazols Frösche und 0,1 g tötet Meerschweinchen.

Im einzelnen habe ich die Wirkung des Imidazols auf Atmung und Blutdruck mit graphischer Registrierung verfolgt. — Intravenöse Injektion bewirkte bei kleinen Dosen eine leichte Steigerung des Blutdrucks ohne Änderung der Pulsfrequenz, wie beifolgende Kurve 1 zeigt.



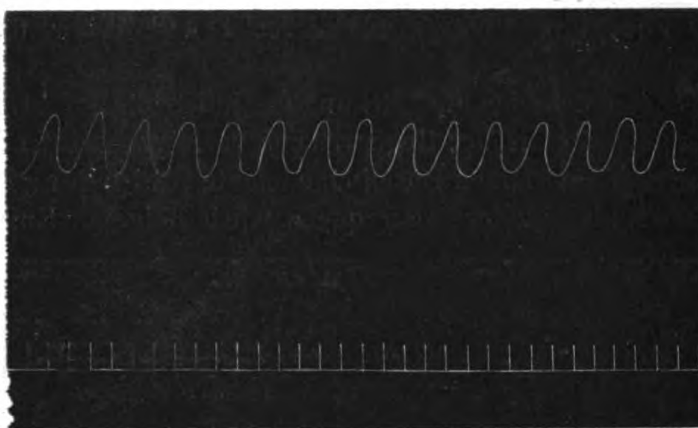
Kurve 1. Kaninchen, 1900 g Gewicht. 10. X. 1917. 0,02 g Imidazol intravenös. Sofort Ansteigen des Blutdrucks, das auch längere Zeit bestehen bleibt. Atmung (obere Kurve) ändert sich nicht.

Nach größeren Dosen, mehr als 0,05, sinkt die Pulsfrequenz sehr stark, trotzdem bleibt aber der Blutdruck auf gleicher Höhe oder steigt sogar noch etwas an. Daraus schon ist zu schließen, daß die Drucksteigerung im wesentlichen durch Kontraktion peripherer Gefäße bewirkt wird, während andererseits das Herz selber wenigstens von höheren Dosen, wenn auch nur vorübergehend, ungünstig[2]) beeinflußt wird. Beides habe ich durch Versuche an Fröschen sichergestellt. An isolierten Froschherzen (Straubsche Kanüle) erzeugt 0,1 % Imidazollösung erst eine Abnahme der Amplitüde, später auch eine Abnahme der Frequenz, so daß schließlich nur noch eine geringe Herztätigkeit übrig war.

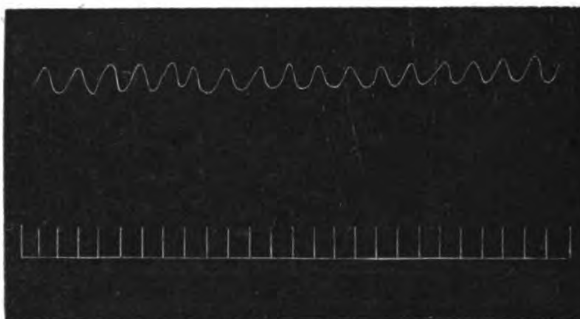
1) Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 28, S. 295.

2) Die Pulsverlangsamung hängt sicher nicht allein von einer Vagusreizung ab, da sie in einzelnen Versuchen auch nach Atropin zu sehen war.

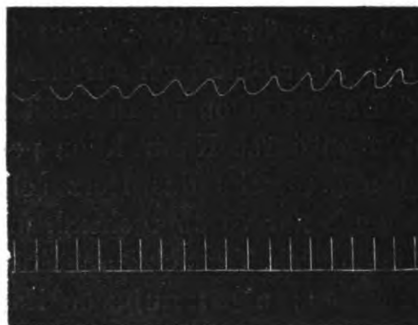
Versuch vom 15. X. 1917.



Kurve 2a. Normal. Isoliertes Froschherz.



Kurve 2b. 5′ nach Einbringung der 0,1 %igen Imidazollösung.



Kurve 2c. 32′ nach Einbringung der 0,1 %igen Imidazollösung.

Daß das Imidazol periphere Gefäße zur Kontraktion bringt, beweist folgender Versuch vom 15. X. 1917 am Laewen-Trendelenburgschen Präparate.

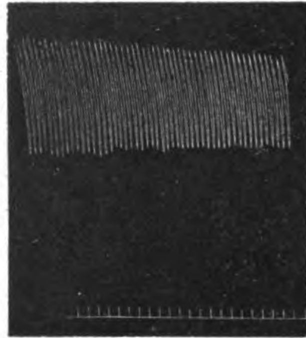
Druck der Durchspülungsflüssigkeit = 30 cm.

4^h 25′	in	15″	14	Tropfen.
4^h 26′	»	15″	14	»
4^h 27′	»	15″	13	»
4^h 28′	»	15″	14	»
4^h 29′	»	15″	13	»
4^h 30′	»	15″	13	»
4^h 31′	»	15″	13	»
4^h 32′	1 mg Imidazol in die Leitung injiziert.			
4^h 34′	in	15″	16	Tropfen.
4^h 35′	»	15″	16	»
4^h 36′	»	15″	16	»
4^h 37′	»	15″	17	»
4^h 38′	»	15″	17	»
4^h 41′	»	15″	16	»
4^h 43′	»	15″	17	»
4^h 44′	2 mg Imidazol in die Leitung injiziert.			
4^h 45′	in	15″	11	Tropfen.
4^h 46′	»	15″	9	»
4^h 47′	»	15″	7	»
4^h 48′	»	15″	4	»
4^h 49′	»	15″	4	»
4^h 50′	»	15″	3	»
4^h 51′	»	15″	2	»
4^h 52′	»	15″	2	»
4^h 54′	»	1′	5	»
4^h 55′	»	1′	4	»
4^h 57′	»	1′	3	»
4^h 59′	»	1′	2	»

Danach war nach der kleinen Dosis eine sicher unwesentliche Erweiterung, nach der größeren eine deutliche Kontraktion der Gefäße, zuletzt fast völliger Verschluß zu sehen. Wie aus dem schon oben mitgeteilten Versuche hervorgeht, wird die Atmungsfrequenz nicht wesentlich beeinflußt; nur einmal sah ich bei einem Kaninchen nach einer Gabe von 2 mal 0,3 g Imidazol subkutan eine erhebliche Steigerung der Atmungszahl (Kurve 3a und b).

Ebenso wie auf die Gefäßmuskulatur wirkt Imidazol auch auf andere glatte Muskeln erregend. Besonders interessant war hier das Verhalten des isolierten Meerschweinchenuterus. Sowohl im graviden als auch im puerperalen Zustande reagierte er auf Zusatz von relativ kleinen Mengen von Imidazol mit starker Kontraktion, wie beifolgende Kurven zeigen (Kurve 4a, b und c).

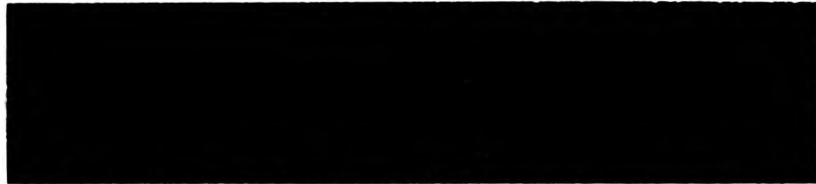
Versuch vom 23. X. 1917.



Kurve 3a. Kaninchen, 1000 g Gewicht. Atmung wird von dem intakten Tier vermittels einer in die Nase eingeführten zur Mareyschen Trommel geleiteten Glasröhre geschrieben. Normale Atmung; $4^h 56'$ und $5^h 17'$ je 0,3 Imidazol subkutan.



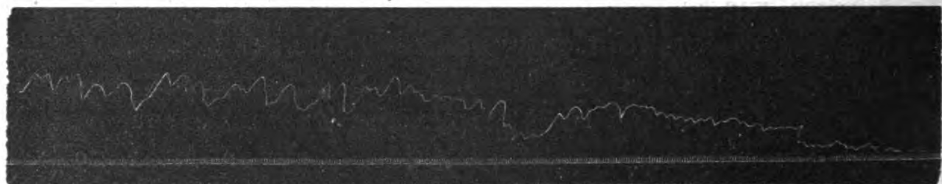
Kurve 3b. 8′ nach der zweiten Injektion.



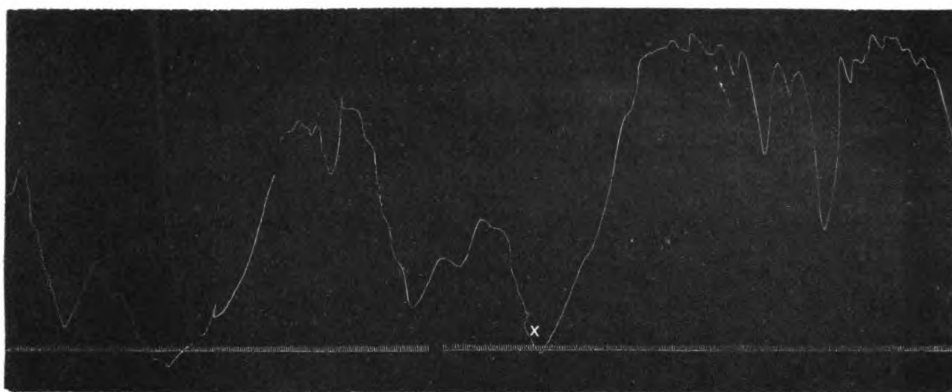
Kurve 4a. 9. X. 1917. Gravider Meerschweinchenuterus, geringe Beweglichkeit. Auf Zusatz von 6 mg Imidazol (zu 75 ccm Tyrode) sprechen sich die einzelnen Kontraktionen deutlicher aus, Tonus ändert sich wenig.



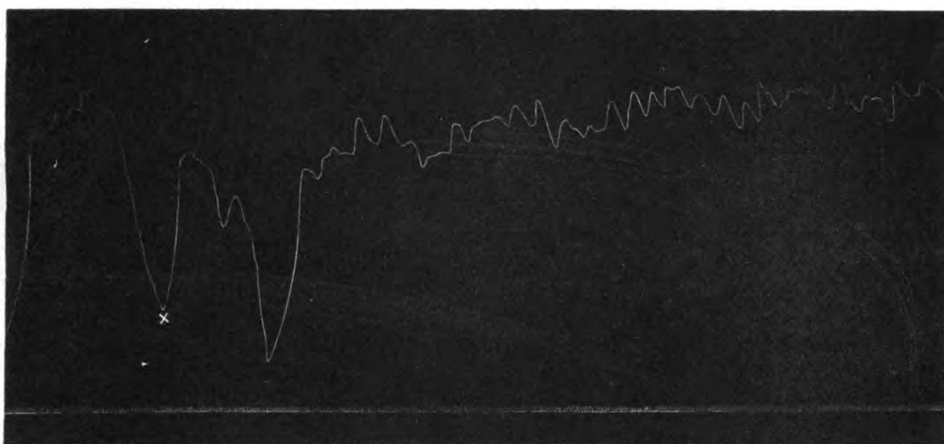
Kurve 4b. Anschließend an 4a; 6′ nach der ersten Dosis Zusatz von 10 mg Imidazol zur selben Flüssigkeit. Die Kontraktionen werden stärker.



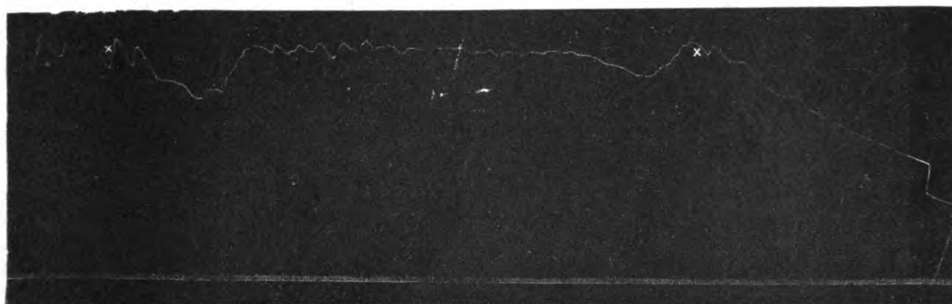
Kurve 4c. Anschließend an 4b; Zusatz von 10 mg Papaverin lähmt den kräftig schlagenden Uterus vollständig.



Kurve 5a. 1. II. 1918. Puerperaler Meerschweinchenuterus, unregelmäßige aber kräftige Kontraktionen. $5^h 1'$ Zusatz von 0,02 g Imidazol (zu 75 ccm Tyrode); unmittelbar erfolgt darauf stärkere Kontraktion, die deutlich Tendenz zur Dauerkontraktion zeigt.



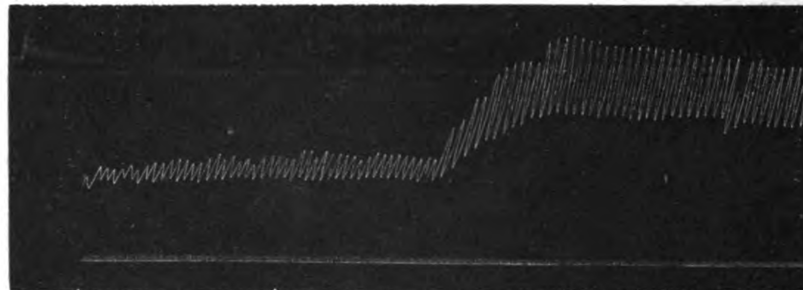
Kurve 5b. Unmittelbar anschließend an 5a; 5′ nach der ersten Dosis Zusatz von 5 cg in dieselbe Flüssigkeit. Der Tonus nimmt noch zu, auch die Zahl der Einzelkontraktionen wächst, doch ist die Erschlaffungsperiode nur kurz.



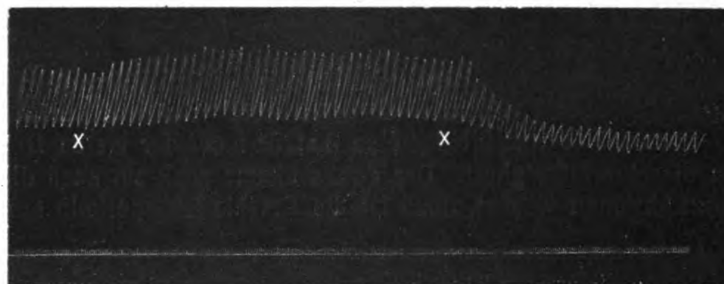
Kurve 5c. Anschließend an 5b; 7′ nach der zweiten Dosis werden nochmals 5 cg hinzugefügt. Nach ganz kurzem Schwanken geht das Organ in Dauerkontraktion über, die nur durch ganz geringe Schwankungen unterbrochen wird. Auf Zusatz von 10 mg Papaverin (2te Marke) vollständige Lähmung.

Nach dem Ausfall dieser Versuche und wegen der nahen chemischen Verwandtschaft mit dem β-Imido war es angezeigt, festzustellen, ob das Imidazol, einem Menschen beigebracht, die am isolierten Uterus nachgewiesene erregende Wirkung besitze. Bei der sonstigen Harmlosigkeit der Substanz standen dem keine Bedenken entgegen. Der Versuch wurde in der hiesigen Königlichen Frauenklinik des Herrn Geheimrats Dr. Küstner durch Kollegen Schöps ausgeführt. In den angewandten Dosen (0,1—0,25 g intramuskulär und intravenös) war keine Wirkung auf den puerperalen Uterus des Menschen zu erkennen.

Ebenso energisch wie auf den isolierten Uterus war die Wirkung des Imidazols auf den isolierten Kaninchendarm. Als Beispiel führe ich folgende Kurve vom 4. II. 1918 an (Kurve 6a und b).



Kurve 6a. Kaninchendarm in 75 ccm Tyrodelösung; 10 mg Imidazol bewirken starke Tonussteigerung und Zunahme der Amplitüde.



Kurve 6b. Anschließend an 6a; weiterer Zusatz von 10 mg Imidazol bewirkte keine weitere Änderung des Zustandes, 4 mg Atropin (2te Marke) setzen den Tonus und die Amplitüde ungefähr bis zur Norm herab, lähmen aber nicht vollständig.

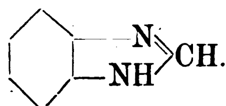
Am enukleierten Froschauge war die 1 ‰ige Lösung unwirksam, selbst nach 12 Stunden war keine Veränderung der Pupillenweite zu sehen.

Am Katzenauge bewirkte die Instillation selbst von 5 %iger Imidazollösung keine Änderung der Pupillenweite.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß das Imidazol bei sehr geringer Allgemeinwirkung die glatte Musku-

latur verschiedener Organe, wie die des Uterus, Darmes und der Gefäße zu erregen vermag, in dieser Hinsicht also Ähnlichkeit mit dem β-Imido aufweist. Andererseits läßt sich auch an unserem Beispiele erkennen, wie sehr die Seitenkette $CH_2CH_2NH_2$ hier die Wirkung nicht nur verstärkt, sondern auch qualitativ ändert. Wie ferner Fr. L. Pymann (Chem. Zentralblatt 1912, I, S. 579) zeigt, führt sowohl Verlängerung wie Verkürzung der Seitenkette des NH_2 im Vergleich mit Äthylglyoxalin zur Aufhebung der Wirkung.

Benzimidazol



Das mir zur Verfügung stehende Präparat wurde im Institut nach der bekannten Vorschrift (Roscoe, Bd. IV, S. 338) durch Erhitzen von Phenylendiamin mit Ameisensäure dargestellt. Schmelzpunkt 170°.

Das Alkaloid löste sich in verdünnten Säuren mit ganz schwach saurer Reaktion. Auch von diesem Präparat gilt wie vom Imidazol, daß ihm eine sehr geringe Giftigkeit eigen ist. Selbst kleine Kaninchen vertragen mehrfache Dosen von 0,25 g subkutan ohne dauernde Schädigung zu erleiden. Die Atmung ändert sich nicht; die einzige toxische Erscheinung ist eine leichte Narkose.

Versuch vom 12. II. 1918. Kaninchen, 1560 g Gewicht, sehr munter.

10^h 35′ Temperatur 38; Respiration 20—22 in 20″.
10^h 48′ Puls 49 in 20″; » 31—16 in 20″.
10^h 53′ » 54 » 20″; » 20 in 20″.
10^h 54′ es erhält 0,25 g Benzimidazol subkutan.
11^h 10′ das Tier liegt ausgestreckt da, Respiration 20—22 in 20″.
11^h 18′ Temperatur 38,1.
11^h 36′ Respiration 17—18 in 20″; das Tier liegt ausgestreckt. Es erhält nochmals 0,25 g Benzimidazol subkutan.
12^h 00′ das Tier läßt sich auf die Seite legen und bleibt andauernd so liegen; von Zeit zu Zeit ganz kurzer Tremor des Gesamtkörpers.
12^h 45′ derselbe Zustand.
2^h 00′ wieder ganz normal.

Am Blutdruck sieht man nichts von den oben beim Imidazol beschriebenen Erscheinungen. So blieb bei einem Kaninchen von 1590 g der Blutdruck nach subkutaner Injektion von 2mal 0,25 g Benzimidazol innerhalb einer Stunde vollkommen ungeändert, und auch in der Atmung trat nur eine Verminderung von 8 auf 7 Atemzüge in 10″ ein.

Bei intravenösen Injektionen ändert sich, wenn man von einer während der Injektion auftretenden Senkung des Blutdrucks, die sich

sofort nach der Beendigung ausgleicht, absieht, die Kurve ebenfalls nicht.

Am isolierten Froschherzen verminderte selbst eine 2,5%ige Benzimidazollösung nur die Frequenz für einige Zeit, dann erfolgte ohne Ausspülung spontane Erholung.

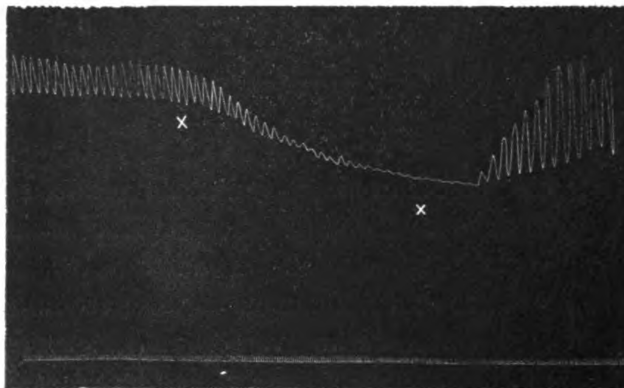
Ebensowenig war eine Wirkung auf die Gefäße (Laewen-Trendelenburg) zu sehen, wie der Versuch vom 7. XI. 1917 zeigen möge.

Druck der Durchspülungsflüssigkeit = 30 cm.

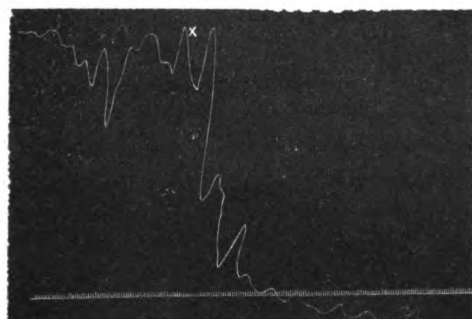
5h 02′	in	15″	8	Tropfen.
5h 03′	»	15″	8	»
5h 04′	»	15″	8	»
5h 05′	»	15″	8	»
5h 06′	»	15″	8	»
5h 07′	»	15″	8	»
5h 08′	»	15″	8	»
5h 10′	»	15″	8	»
5h 13′	»	15″	8	»
5h 14′	1 mg Benzimidazol in die Leitung injiziert.			
5h 15′	in	15″	8	Tropfen.
5h 16′	»	15″	8	»
5h 17′	»	15″	8	»
5h 18′	»	15″	8	»
5h 20′	»	15″	8	»
5h 24′	»	15″	8	»
5h 25′	»	15″	8	»

Eine nochmalige Injektion von 1 mg änderte nichts an dem Resultat.

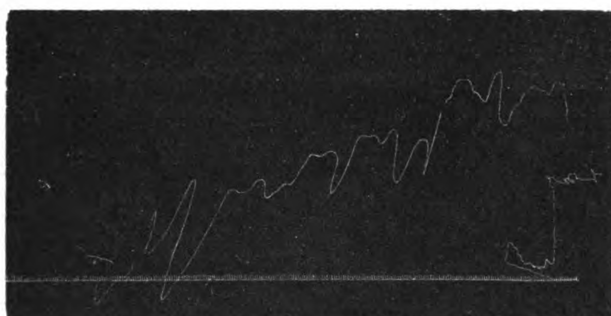
Im Gegensatz zu diesem Fehlen der Wirkung auf die glatte Muskulatur der Froschgefäße steht eine energische Beeinflussung der glatten Muskulatur des Kaninchendarms und des puerperalen Meerschweinchenuterus. Diese besteht aber im Gegensatz zu der durch Imidazol hervorgerufenen in einer ausgesprochenen Lähmung, wie Kurven 7 und 8 zeigen.



Kurve 7. Kaninchendarm. Zusatz von 25 mg Benzimidazol zu 75 ccm Tyrode: fast vollkommene Lähmung. Pilokarpin darnach gut wirksam.



Kurve 8a. Puerperaler Meerschweinchenuterus auf Zusatz von 0,025 Benzimidazol zu 75 ccm Tyrodelösung. Sofortiger Tonusabsturz und starke Schwächung der Kontraktionen.



Kurve 8b. Anschließend an 8a; spontane Erholung nach 5′.

In gewissem Gegensatz hierzu steht das Ergebnis des Versuches am enukleierten Froschauge. Hier war eine sichere Mydriasis zu sehen.

Versuch vom 17. X. 1917.

5^h 34′ 2,5 $^0/_{00}$ige Benzimidazollösung auf das Froschauge gebracht; das Kontrollauge befindet sich in Ringerlösung.

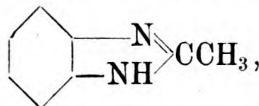
5^h 45′ geringe Mydriasis.

6^h 30′ Zunahme der Mydriasis.

8^h 00′ völlige Mydriasis.

Etwas stärker wirksam auf das Herz als das Benzimidazol ist sein Methylderivat, das

Methylbenzimidazol



welches im Institut aus Phenylendiamin und Essigsäure dargestellt worden war. Es löste sich leicht in verdünnten Säuren mit schwach saurer Reaktion.

Die Allgemeinwirkung ist ungefähr die gleiche wie beim Benzimidazol, wie folgender Versuch vom 2. II. 1918 lehrt.

Kaninchen, 1360 g Gewicht. Respiration 12 in 10″.

10^h 10′ 0,25 g Methylbenzimidazol subkutan.

10^h 25′ das Tier ist schwach, es läßt sich leicht umlegen.

11^h 00′ es zeigt starke Benommenheit, liegt um. Respiration 8 in 10″; Herzschlag kräftig wie bei einem normalen Tiere.

12^h 20′ derselbe Zustand.

4^h 00′ nochmals 0,25 g Methylbenzimidazol subkutan. Der Harn bis 3. II. wird gesammelt.

Am 3. II. 1918 Durchfall.

Am 5. II. 1918 tot gefunden.

Bei der Sektion findet sich eine Pneumonie. Die Nieren sind stark gerötet, am Dickdarm Gefäßinjektion, keine Blutung. Der Tod ist also wohl nicht auf die Injektion des Präparates zurückzuführen.

Auf Blutdruck und Atmung des Warmblüters sind zwar auch hier die Wirkungen nur gering; das isolierte Froschherz aber wird, wie gesagt, stärker von diesem Präparate geschädigt als vom Benzimidazol, wie folgender Versuch vom 8. XI. 1917 zeigen möge.

Froschherz zeigt kräftige Pulsationen. 5^h 00′ 0,1 %ige Methylbenzimidazollösung eingebracht. Es tritt sofortige Frequenzverminderung ein; die Amplitüde bleibt unbeeinflußt.

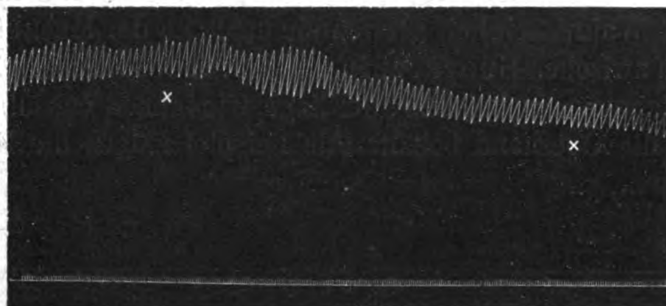
5^h 25′ 1 %ige Methylbenzimidazollösung eingebracht, hat sofortigen Herzstillstand zur Folge.

An den Froschgefäßen war auch hier keine Wirkung zu sehen wie aus dem Versuche mit einem Laewen-Trendelenburgschen Präparate vom 8. XI. 1917 hervorgeht.

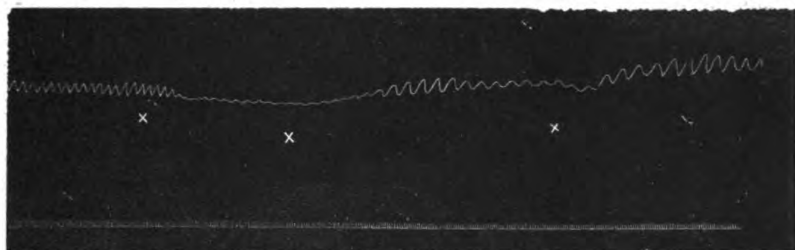
Druck der Durchspülungsflüssigkeit = 30 cm.

5^h 04′ in 15″ 8 Tropfen.
5^h 05′ » 15″ 8 »
5^h 06′ » 15″ 8 »
5^h 07′ » 15″ 7 »
5^h 08′ 1 mg Methylbenzimidazol wird in die Leitung injiziert.
5^h 09′ in 15″ 7 Tropfen.
5^h 10′ » 15″ 7 »
5^h 11′ » 15″ 7 »
5^h 12′ » 15″ 7 »
5^h 13′ 10 mg Methylbenzimidazol in die Leitung injiziert.
5^h 14′ in 15″ 6 Tropfen.
5^h 15′ » 15″ 7 »
5^h 16′ » 15″ 7 »
5^h 19′ » 15″ 7 »
5^h 25′ » 15″ 7 »
5^h 26′ » 15″ 7 »
5^h 28′ » 15″ 7 »
5^h 30′ » 15″ 7 »

Am Kaninchendarm und puerperalen Meerschweinchenuterus bewirkt es ebenso wie das Benzimidazol, im Gegensatz zum Imidazol, eine vollkommene Erschlaffung, wie Kurven 9 und 10 zeigen mögen.



Kurve 9a. Kaninchendarm in 75 ccm Tyrodelösung; Zusatz von 2 mal 10 mg Methylbenzimidazol bringt Erschlaffung und Verminderung der Exkursionen hervor.



Kurve 9b. 5′ nach 9a; weiterer Zusatz von 10 mg Methylbenzimidazol lähmt fast vollständig. Es werden jetzt 2 mal 30 mg Imidazol zugesetzt mit der Wirkung, daß sich wieder deutliche Kontraktionen zeigen und auch der Tonus von neuem ansteigt. Also ein sicherer Antagonismus zwischen Imidazol und Methylbenzimidazol.

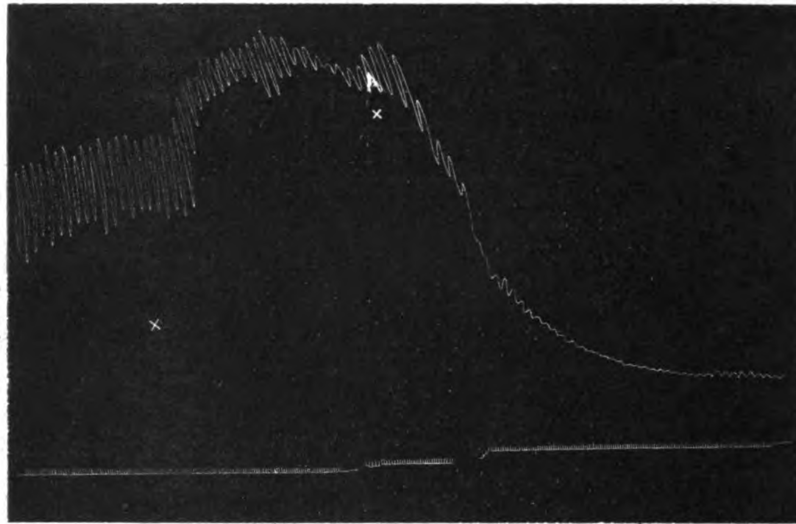


Kurve 10. Puerperaler Meerschweinchenuterus im Zustande dauernder Kontraktion. Zusatz von 0,05 mg Methylbenzimidazol zu 75 ccm Ringerlösung läßt das Organ vollständig erschlaffen. Pilokarpin (2te Marke) hat dann keine Wirkung mehr.

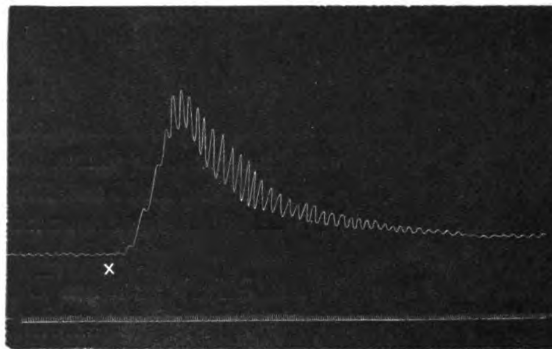
Die Kurve 9b zeigt zugleich, daß Imidazol am Darm Antagonist[1]) seines chemischen Verwandten, des Methylbenzimidazols, ist. Ein

1) Ebenso ist, wie ich mich überzeugt habe, Benzimidazol ein Antagonist des Histamins. Es gelingt am Kaninchendarm die durch Histamin gesetzte Erregung durch Benzimidazol aufzuheben.

Kaninchendarm, der durch Methylbenzimidazol vollkommen gelähmt war, ließ sich durch eine allerdings ziemlich große Menge von Imidazol zu kräftigen rhythmischen Kontraktionen bringen, was jedenfalls beweist, daß das lähmende Gift nicht peripherer angreift, als das erregende. Wahrscheinlich greifen sie beide an der Muskulatur selbst an. — Auch zwischen Suprarenin und Imidazol besteht ein wechselseitiger Antagonismus, bei dem allerdings, wie immer, das lähmende Gift schließlich die Oberhand behält. Als Beispiel mögen die Kurven 11a und b dienen.



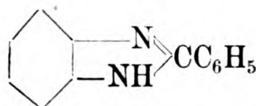
Kurve 11a. Kaninchendarm in 75 ccm Tyrodelösung; 0,1 mg Suprarenin lassen den durch 10 mg Imidazol stark erregten Darm vollständig erschlaffen.



Kurve 11b. Unmittelbare Fortsetzung von 11a; 25 mg Imidazol bringen in dem erschlafften Darmstück starke Kontraktionen hervor, die aber nicht von Dauer sind. Die Lähmung kommt sehr bald wieder zum Vorschein.

Einen Versuch habe ich auch, wie erwähnt, mit

Phenylbenzimidazol

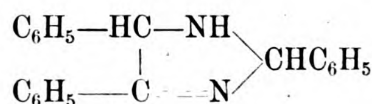


gemacht. Da die Base in Säuren sich nicht löste, konnte ich sie nur in einer Ölsuspension anwenden.

Einem Kaninchen von 1200 g Gewicht spritzte ich 0,28 g Phenylbenzimidazol subkutan ein. Vergiftungserscheinungen waren nicht zu beobachten.

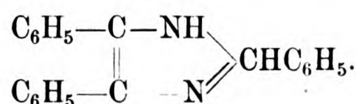
Über zwei andere Phenylderivate des Glyoxalins existieren einige wenn auch dürftige Angaben in der Literatur: das

Amarin

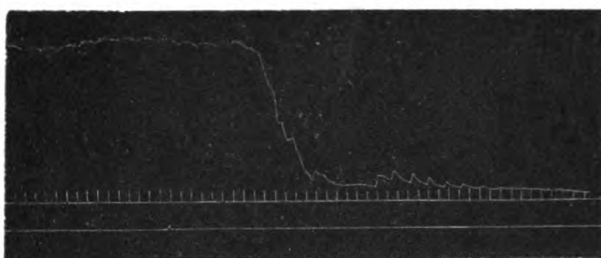


und das isomere

Lophin



K. Bülow[1]) hat in Übereinstimmung mit noch älteren Angaben das Amarin sehr giftig gefunden. Das gleiche Resultat erhielt auch ich (Präparat von Th. Schuchardt-Görlitz). Wie man aus Kurve 12

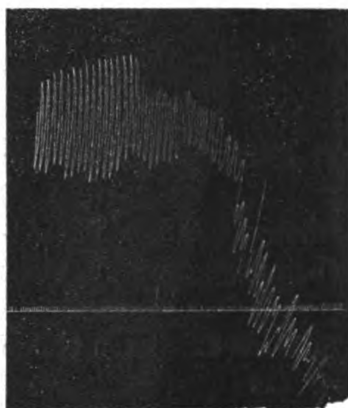


Kurve 12. Kaninchen, 1600 g Gewicht. Blutdruck.

sieht, genügen schon 2 cg (wahrscheinlich auch schon weniger) intravenös injiziert, um sofortige Zirkulationslähmung hervorzurufen. Ich

1) K. Bülow, »Über das Verhalten einiger Benzaldehydderivate usw.« Pflügers Archiv Bd. 57, S. 93.

habe die Versuche von Bülow noch dahin ergänzt, daß ich einen Versuch am Kaninchendarm anstellte. Das Amarin ist zwar wegen der in der Kälte schlechten Löslichkeit, auch seiner Salze, wenig handlich, jedoch bleibt es angewärmt in dünner Konzentration eine Zeitlang in Lösung und fällt erst später wieder aus. Aus Kurve 13 ist ersichtlich, daß Amarin auf den Darm nicht wie Imidazol erregend, sondern wie Benzimidazol und Methylbenzimidazol lähmend wirkt.



Kurve 13. Kaninchendarm, 75 ccm Tyrodelösung; 2 mg Amarinsulfat bringen sofortige Erschlaffung hervor.

Mit dem Lophin habe ich seiner vollkommenen Unlöslichkeit halber nur einen Versuch angestellt. Ein Kaninchen von 1350 g zeigte auf 1 g per os keine Erscheinungen.

Zum Schluß möchte ich noch ganz kurz einen Körper erwähnen, der, wenn er auch keinen zyklischen Ring in seinem Molekül hat, doch in gewissen chemischen Beziehungen zu den behandelten Körpern steht, nämlich das

Diaminoazeton



$NH_2CH_2COCH_2NH_2$,

von dem ausgehend Pymann auf kompliziertem Wege zum synthetischen Imidazoläthylamin gelangt ist. Das Präparat war, selbst in der Dosis von 0,15 g intravenös injiziert, am Kaninchen ohne Wirkung auf die Zirkulation. Auch am isolierten Kaninchendarm sah ich keine Wirkung.

Eine übersichtliche Zusammenstellung der wesentlichen Wirkungen des Imidazols, β-Imidoazolyläthylamins und des Benzimidazols bringt beistehende Tafel.

Substanz	Allgemeiner Druck	Darm	Uterus	Periphere Gefäße	Iris
Imidazol	steigernd	erregend	erregend	verengernd	unwirksam
β-Imido	senkend (vorübergehend)	erregend	erregend	verengernd	—
Benzimidazol	unbeeinflußt	lähmend	lähmend	unwirksam	Mydriasis

II.

Ich habe ferner einige Versuche über das Verhalten der drei eingangs zuerst genannten Substanzen im Tierorganismus, des Imidazols auch im menschlichen Körper angestellt.

Imidazol gibt sowohl als Base wie auch als Salz die meisten Alkaloidfällungen, wie Fällung mit Neßlers Reagens, Sublimat und Phosphorwolframsäure. Zur Isolierung der eventuell unverändert im Harn des Kaninchens ausgeschiedenen Base durfte der Harn nicht zur Trockene eingeengt und extrahiert werden, da dann, wie Kontrollversuche mir zeigten, auch zu normalem Harne zugesetztes Imidazol nicht wiederzufinden ist.

Zur Identifizierung des Imidazols diente mir die von Helch[1]) für Pilokarpin, das ja ein Glyoxalinderivat ist, angegebene Reaktion mit Wasserstoffsuperoxyd und Kaliumbichromat. 1—2 ccm Chloroform werden in einem Reagenzglase mit einem Körnchen Kaliumbichromat versetzt, dann etwa 1 ccm der fraglichen Lösung darauf geschichtet, 0,5—1 ccm 3 %iger Wasserstoffsuperoxydlösung hinzugefügt und sofort ungefähr 1—1 $^1/_2$ Minute kräftig geschüttelt. Die Färbung, die man bei Gegenwart von Imidazol erhält, ist die gleiche wie beim Pilokarpin, nämlich amethystblau. Doch ist die Empfindlichkeit der Reaktion nicht so groß wie bei diesem; vom Pilokarpin gibt noch etwa 1 pro mille deutliche Färbung des Chloroforms, bei Imidazol dagegen bildet eine 0,75 %ige Lösung ungefähr die Grenze.

Mit Hilfe dieser Methodik gelang es mir nachzuweisen, daß ein relativ erheblicher Teil des Imidazols als solches ausgeschieden wird. Der Harn des Kaninchens, dem, wie oben S. 3 und 4 erwähnt, innerhalb von einer Stunde 3 mal 0,25 g Imidazol subkutan eingespritzt worden war, wurde in den nächsten 24 Stunden gesammelt und mit Phosphorwolframsäure vollständig ausgefällt. Der Phosphorwolframsäureniederschlag wurde abfiltriert, gewaschen, mit Bariumhydroxyd zersetzt, das Filtrat durch Schwefelsäure von überschüssigem Barium befreit, filtriert, das Filtrat neutralisiert. Das bis auf 22 ccm eingeengte Filtrat gab die Helchsche Reaktion in einer Stärke, die etwa der der 1 %igen Imidazollösung entsprach. Danach darf man annehmen, daß von dem eingespritzten 0,75 g Imidazol etwa $^1/_4$ der Zersetzung im Körper entgangen ist.

Aus Glyoxalin entsteht durch Einwirkung von oxydierenden Agenzien auch Oxamid. Es wäre daher möglich, daß auch im Organismus in ähnlicher Weise intermediär Oxamid aus dem Glyoxalin entstände.

---

1) Siehe bei Autenrieth »Die Auffindung der Gifte«, 4. Aufl., S. 188.

Dieses müßte dann zu Auftreten von Oxalsäure im Harn führen. Ich habe deshalb bei einem Hungerkaninchen nachgesehen, ob sich auf Zufuhr von Glyoxalin Oxalsäure im Harn nachweisen ließe. Bei einem Kaninchen von 1360 g Gewicht, das 0,5 g Imidazol in zwei Portionen subkutan injiziert erhalten hatte, war aber ebensowenig Oxalsäure im Tagesharn nachzuweisen wie an den beiden Vor- und an dem Nachtage. — Ferner wäre bei weiteren Untersuchungen in dieser Richtung an die intermediäre Entstehung von Blausäure zu denken (vgl. Fränkl, Maly Jahresbericht 1903) die sich durch Rhodanausscheidung im Harn äußern müßte. Vom Glyoxalinformaldehyd teilten Barger und Dakin (Chem. Zentralbl. 1917, I, S. 107) mit, daß es beim Hund in Glyoxalinkarbonsäure übergeht.

Wie bekannt, besitzt das μ-Methylglyoxalidin, das Lysidin, in vitro ein starkes Harnsäure lösendes Vermögen (Ladenburg). Wenn nun auch die auf diese Tatsache aufgebaute Verwendung des Lysidins zur Behandlung der Gicht keine bleibenden Erfolge gezeitigt hat und wir demnach nicht berechtigt sind eine besondere Affinität dieses Körpers zum Harnsäurestoffwechsel des Lebenden anzunehmen, so erschien es doch interessant, beim Menschen nachzusehen, ob vielleicht das Glyoxalin in dieser Richtung irgendwie wirksam wäre. Bei der Ungiftigkeit des Imidazols standen ja dem Versuche keinerlei Bedenken im Wege.

Ich habe deshalb an einer weiblichen Person, die bei gleicher Kost gehalten wurde, an 4 Tagen Gesamtstickstoff und Harnsäure bestimmt; am 3. Tage reichte ich 4 mal 0,25 g Imidazol in Pulverform per os. Wie die folgende Tabelle zeigt, wurde die Gesamtstickstoffausscheidung unbeeinflußt gelassen. In dem Harnsäurewert des Versuchstages ist zwar eine Steigerung gegenüber dem Vortag vorhanden, doch ist sie zu gering, um als wesentlich angesehen zu werden.

Gesamtstickstoff

1. Tag	11,7	ccm	=	4,92	g N
2. »	10,6	»	=	4,56	» »
3. »	10,8	»	=	**4,59**	» »
4. »	12,3	»	=	5,01	» »

Ausgeschiedene Harnsäure

1. Tag	7,6	ccm	=	214,5	mg Harnsäure	
2. »	4,1	»	=	113,5	» »	
3. »	5,0	»	=	**138,6**	» »	(Imidazoltag)
4. »	5,2	»	=	143,5	» »	

Benzimidazol und Methylbenzimidazol geben ebenfalls die Helchsche Reaktion, und zwar in noch dünnerer Konzentration als Imidazol, nämlich noch deutlich bei 0,25 %iger Lösung.

In zwei Versuchen an Kaninchen, die je 0,5 g der Basen subkutan in zwei Dosen injiziert bekommen hatten, war in dem wie oben geschildert behandelten Harne (Fällung mit Phosphorwolframsäure usw.) keine der Basen nachzuweisen.

Ebenso wie in den physiologischen Wirkungen, besonders in der Reaktion der glatten Muskulatur, war also auch in ihrem Verhalten im Organismus ein Unterschied zwischen Imidazol und Benzimidazol und Methylbenzimidazol zu erkennen.

VIII.

Aus der pharmakologischen Abteilung des Carolinischen Instituts zu Stockholm.

Einiges über Chininwirkung auf Froschmuskeln.

Von

C. G. Santesson.

In einer Arbeit über dieses Thema hat Knud Secher[1]) Versuche mitgeteilt, aus welchen hervorgeht, daß das Chinin die Arbeitsleistung der quergestreiften Muskeln durchweg herabsetzt. Er bespricht dabei auch meine Untersuchung über die Muskelwirkung des Chinins[2]), scheint aber zu meinen, daß die von mir behauptete Steigerung der Leistungsfähigkeit der chininvergifteten Muskeln durch eine unrichtige Methode bedingt war. Aus diesem Anlaß möchte ich mir einige Bemerkungen erlauben.

Es ist ohne weiteres klar, daß die Verschiedenheiten der Methodik bei meinen und Sechers Versuchen die ungleichen Resultate gut erklären. Ich habe bei meinen Arbeits- und Ermüdungsreihen einzelne, maximale Öffnungsinduktionsschläge, Secher kurzdauernde Faradisation benutzt. Das ist wohl die Hauptsache. Es stimmt, wie Secher auch richtig hervorhebt, im ganzen mit meinen Beobachtungen überein, daß bei tetanisierender Reizung die Hubhöhen der chininvergifteten Muskeln niedriger ausfallen und daß sie rascher ermüden. Nur ein einziges Mal (Versuch 33, S. 423) habe ich eine höhere, länger dauernde Kontraktion des vergifteten, tetanisierten Muskels gesehen. Insofern besteht also gute Übereinstimmung.

Gegen die Anwendung einzelner Induktionsschläge macht Secher einen Einspruch, den ich nicht verstehe. »Gebraucht man«, sagt er (S. 451 unten), »zum Reizen nur einen einzelnen Induktionsschlag, so

---

1) Knud Secher, Dieses Archiv Bd. 78, S. 445—454, 1915.

2) C. G. Santesson, Ebenda Bd. 30, S. 411—447, 1892.

kann man einer maximalen Kontraktion des Muskels nicht vergewissert sein, denn, wie die Ermüdungsreihen zeigen, nehmen die ersten Zuckungen in der Regel gleichmäßig an Länge zu (die Treppe), bevor sie die konstante Länge erreichen.«

Meine Behauptung, daß das Chinin bei Einzelreizen die Leistungsfähigkeit der Froschmuskeln steigert, stützt sich ja auf einen Vergleich zwischen Arbeitsversuchen, die an einem unvergifteten und an einem vergifteten Muskel unter sonst ganz gleichen Arbeits- und Reizbedingungen ausgeführt worden sind. — Zwischen den einzelnen Kontraktionen vergeht eine Zeit von etwa 3 Minuten; zwischen den Arbeitsreihen mit dem normalen und dem vergifteten Muskel sind meistens 1—$1^1/_2$ Stunden verstrichen. Die Zuckungen der beiden Reihen nehmen wohl daher mit Rücksicht auf ihr Verhalten zu einer etwaigen Treppenbildung ganz dieselbe Stellung ein — oder sie haben mit dem Treppenphänomen überhaupt gar nichts zu tun. Und doch zucken die vergifteten Muskeln bei derselben Belastung bedeutend höher als die unvergifteten; daß Arbeitsmaximum einer Einzelzuckung ist in der »Vergiftungsreihe« gesteigert, so auch die »absolute Kraft«; die Summe der Arbeitswerte der Chininreihe ist oft doppelt stärker als die der Normalreihe oder noch mehr gesteigert. Das Resultat hängt nicht von der Zeit ab; denn wenn man die Versuche sonst in ganz derselben Weise ausführt (vgl. S. 418 ff.), nur physiologische Kochsalzlösung statt Chininsalzlösung nach der ersten »Normalreihe« einspritzt, sinken die Arbeitswerte bei jeder folgenden Reihe immer mehr herab. Diese Tatsache zeigt aufs deutlichste, daß die Steigerung der Leistungsfähigkeit in den Vergiftungsversuchen durch das Chinin und nicht etwa durch das Treppen-Phänomen bedingt war.

Übrigens habe ich auch Ermüdungsreihen ausgeführt (S. 437 ff.), die Secher nicht erwähnt. Dabei wurden einzelne, maximale Öffnungsinduktionsschläge jede dritte Sekunde benutzt. Wie die Diagramme (Fig. 2 und 3, S. 439) zeigen, trat hier die Treppe sehr deutlich hervor — aber auch die anfänglich bedeutend gesteigerte Leistungsfähigkeit der vergifteten Muskeln, die andererseits rascher ermüdeten. Man kann aus diesen Ermüdungsarbeitskurven ganz klar entnehmen, daß isolierte Einzelzuckungen der vergifteten Muskeln höher als die der unvergifteten sein müssen.

Eine Steigerung der Leistungsfähigkeit der Muskeln durch Chininsalz ist übrigens nicht nur in meinen Froschversuchen hervorgetreten. Secher hat Versuche von v. Fürth und Schwartz[1]) an Katzen

1) v. Fürth und Schwartz, Pflügers Archiv Bd. 129, S. 53, 1909.

erwähnt, die eine solche Wirkung aufwiesen. Dasselbe hatte ich schon früher an Kaninchen gefunden[1]).

Noch ein Unterschied besteht zwischen meinen Versuchen und den meisten Experimenten Sechers. Ich habe die Giftlösung — gewöhnlich eine 1%ige Lösung von Chinin. hydrochloric. in 0,7% Kochsalz — in den Bauchlymphsack des Frosches eingespritzt und dann die Resorption des Giftes ($1\frac{1}{2}$—2 Stunden) abgewartet, ehe die »Vergiftungsreihe« ausgeführt wurde. Secher dagegen hat meistens die Perfusionsmethode benutzt, indem Lockes Lösung mit Zusatz von Chinin. hydrochloric. in verschiedenen Konzentrationen durch die Gefäße des Hinterteiles des Frosches geleitet wurde. Er hat aber auch Versuche mit Injektionen am lebenden Tier ausgeführt, deren Ergebnis mit dem seiner übrigen Experimente übereinstimmt. Dieses Resultat hängt also sicherlich nicht von der Perfusion, sondern — wie oben schon erwähnt — von der Reizmethode ab.

Von der Perfusionsmethode sagt Secher (S. 446): »Man erzielt dadurch eine Beeinflussung der Muskulatur, die den natürlichen Verhältnissen weit näher kommt als die frühere Applikation des Stoffes an dem exstirpierten Muskel, und somit wird die Dosierung übersichtlicher als bei Injektion am lebenden Tier.« — Das ist ganz richtig. Versuchen an exstirpierten Muskeln gegenüber bietet gewiß die Perfusion relativ natürliche Verhältnisse dar, und sie hat auch den Vorteil, daß man das Verhältnis zwischen Giftkonzentration und Wirkungsintensität beurteilen kann.

Dagegen scheint mir die Zufuhr des Giftes mit dem Blute zum fortwährend blutdurchströmten Muskel noch »natürlicher« als die Perfusion, die das Blut verdrängt und die normalen Verhältnisse bis zu gewissem Grade zu stören scheint. Darauf deutet das nach einer Weile auftretende Ödem (Secher, S. 450) der perfundierten Organe hin. Inwieweit die Ergebnisse dadurch beeinflußt werden könnten, kann ich nicht beurteilen.

Vielleicht hat der hier besprochene methodische Unterschied für das Auftreten oder Nichtauftreten der Muskelstarre eine gewisse Bedeutung gehabt. Secher hat eigentlich nur nach intramuskulärer Einspritzung einer 1—2%igen Chininsalzlösung momentane Kontraktion und »einige Steifigkeit des betreffenden Muskels« gesehen (S. 446 ff.). Dagegen wurden die perfundierten Muskeln, auch wenn sie streng gearbeitet hatten, nicht steif oder starr. Was mir besonders auffallend erschien, war das Auftreten der Starre desjenigen vergifteten Muskels,

1) C. G. Santesson, Dieses Archiv Bd. 30, S. 448—462, 1892.

der besonders kräftig gearbeitet, z. B. unter Faradisation ein schweres Gewicht gehoben hatte — ein Phänomen, das ich »Arbeitsstarre« nenne. Ein solcher Muskel, z. B. der Gastrocnemius, des noch lebenden Tieres war fest und starr, unreizbar und abnorm zerreißlich, während die übrigen Muskeln auch desselben Beines noch normal waren. (Vgl. S. 423 und 424 meiner Arbeit.) In einer Note (S. 444) habe ich die Möglichkeit einer Inbibition der Giftlösung vom Bauchlymphsack aus in die Beinmuskeln besprochen und als unannehmbar abgewiesen. Ich muß an dem Vorkommen dieser »Arbeitsstarre« bei meiner Versuchsanordnung entschieden festhalten und sehe darin eine Erscheinung von einem gewissen Interesse.

Daß das Coffein ein bedeutend stärker starreerzeugendes Gift als das Chinin ist, darin gebe ich natürlich Secher recht. In dem letzten Teil meines Aufsatzes (S. 442—446) zähle ich zahlreiche Umstände und Substanzen auf, die das Auftreten von Starre bedingen oder begünstigen. Daß die inneren Prozesse im Muskel bei der Entstehung der Starre unter dem Einfluß dieser verschiedenen Agenzien identisch sein sollten, habe ich nicht behauptet. Daß die Wirkung des Chinins und des Coffeins auf die quergestreifte Muskulatur »ganz verschiedener Natur ist« (Schlußfolgerung, S. 454), scheint mir Secher nicht bewiesen zu haben. Es ist, nach seinen wie nach meinen Beobachtungen zu urteilen, gut möglich, daß es sich wesentlich um einen Gradunterschied handelt.

»Der Umstand« — so schließe ich meinen Aufsatz —, »daß dasselbe Gift zuerst die Leistungsfähigkeit des Muskels erhöht, dann aber die Neigung desselben zum Erstarren steigert, deutet darauf hin, daß die inneren Prozesse im Muskel bei der Kontraktion mit denjenigen beim Erstarren nahe verwandt sein müssen.«

Darin sehe ich das eigentlich Interessante der von mir mit geeigneter Technik nachgewiesenen Tatsache, daß das Chinin zuerst die Leistungsfähigkeit der Muskeln steigert, dann herabsetzt und schließlich dieselben zum Erstarren bringen kann.

IX.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Breslau.
(Direktor: Prof. Pohl.)

Über Paraphenylendiamin.

Von

Richard Meißner.

A. Einleitung.

Aliphatische Diamine (1) besitzen die Fähigkeit, gewisse synthetische Prozesse des tierischen Organismus zu hemmen, ohne sonst toxisch zu sein. Im Gegensatz hierzu sind Diamine der aromatischen Reihe in ihrer typischen Giftwirkung von besonderem Interesse. — Chemisch sind aromatische Diamine in großer Zahl bekannt, und hauptsächlich von folgenden Gruppen wurden zahlreiche Derivate chemisch dargestellt: 1. Gruppe des Phenylendiamins: $C_6H_4 \cdot NH_2 \cdot NH_2$, 2. Gruppe des Toluylendiamins: $C_6H_3 \cdot CH_3 \cdot NH_2 \cdot NH_2$, 3. Gruppe des Xylylendiamins: $C_6H_2\,(CH_3)_2 \cdot NH_2 \cdot NH_2$, 4. Gruppe des Mesitylendiamins: $C_6H \cdot (CH_3)_3 \cdot NH_2 \cdot NH_2$.

Im Verhältnis zu der großen Zahl chemisch synthetisierter, aromatischer Diamine sind nur wenige zum Tierversuch herangezogen worden. Die Xylylendiamine und Mesitylendiamine sind toxikologisch fast unbekannt. Dem Studium des Toluylendiamins, vor allem des $CH_3 : NH_2 : NH_2 = 1 : 2 : 4$ Toluylendiamins sind dagegen ausführliche Untersuchungen gewidmet worden. Besonders Schmiedeberg (zitiert nach Stadelmann), Stadelmann (2), Naunyn und Minkowski (3) und Kobert (4) beschäftigten sich mit der Wirkung dieses Körpers und stellten fest, daß er die roten Blutkörperchen zum Absterben bringt und hierdurch die Vermehrung einer auch qualitativ von der Norm verschiedenen Galle sowie Ikterus und Blutharnen bewirkt.

Später zeigten Joannovics und E. P. Pick[1]), daß nach akuter Toluylendiaminvergiftung bei Hunden ein intensiv wirkendes Hämolysin, nach chronischer sich Ölsäure bildet, die beide wohl Zerstörung der Erythrocyten bedingen, während Toluylendiamin in vitro (extra corpus) die roten Blutkörperchen völlig intakt läßt. Die Phenylendiamine nehmen in der toxikologischen Literatur bisher den breitesten Raum ein, und besonders war das Paraphenylendiamin oft Gegenstand physiologischer und toxikologischer Untersuchungen. Es diente längere Zeit unter den Namen Nußextrakt, Juvenia, Phönix als Färbemittel von Menschenhaar und von Pelzwaren. Seine Wirkung auf den menschlichen Körper zwang bald zu genaueren toxikologischen Untersuchungen. Bei seiner Verwendung zum Färben des Kopfhaares bildeten sich lokale Entzündungen: Erytheme, Ekzeme, Schwellung der Kopfhaut, der Lider und des ganzen Gesichts (Puppe 6, Pollak 10), bei der Färbung von Pelzwaren erkrankten verschiedene damit beschäftigte Arbeiter an Asthma; in ihrem Auswurf fanden sich eosinophile Zellen. Die Erscheinungen, die p-Phenylendiamin beim Warmblüter im Tierexperiment hervorruft, sind ganz eigenartige. Der Exophthalmus, das auf Kopf und Hals beschränkte Ödem des subkutanen Gewebes und die starke Zungenanschwellung bilden, abgesehen von den zerebralen und komatösen Erscheinungen, allein schon einen ganz seltsamen Symptomenkomplex. Dubois und Vignon (5) waren die ersten, welche die eigenartigen Wirkungen des p-Phenylendiamins beschrieben; sie schildern besonders die Augenerscheinungen beim Hunde und Kaninchen; es heißt in ihrer diesbezüglichen Abhandlung: »Der Bulbus wird vorgedrängt und hart, die Conjunctiva ödematös geschwellt; infolgedessen entsteht Chemosis. Das ganze Bindegewebe der Orbita wird infiltriert, die Tränendrüsen werden stark vergrößert und blauschwarz verfärbt durch Einlagerung eines Pigments.« Die Tierexperimente von Dubois und Vignon bestätigt P. Puppe und schildert weiter, daß bei den schweren »allgemeinen Vergiftungen sich bald Zuckungen zeigen, die zu allgemeinen Krämpfen führen können; bei Hunden tritt ferner Erbrechen, Durchfall nebst Abgang von blutigem Harn auf. Bei kleinen, subkutan injizierten Dosen fallen nach Puppes Angaben die Allgemeinerscheinungen weg; nur der typische Augenbefund stellt sich ein — nach wenigen Tagen genesen die Tiere.« Kaninchen sollen nach dieses Autors Bericht am wenigsten, Hunde sehr empfindlich gegen p-Phenylendiamin sein. Eine Erklärung für

1) Zitat 38.

das merkwürdige Verhalten der Organe in und um die Augenhöhle vermag Puppe nicht zu geben, erwähnt aber speziell auch, daß der Bulbus steinhart wird, daß 2 Stunden nach der Vergiftung starke Chemosis und Wulstung um die Plica semilunaris auftrat und daß die Augenbewegungen und die Reaktion der Pupillen nicht aufgehoben wurden.

Grunert (7) bestätigte die eben erwähnten Augenerscheinungen; ophthalmoskopisch zeigten sich kreideweiße Papillen.

Bezüglich der Einwirkung des Paraphenylendiamins auf das Blut entspann sich eine Diskussion. Kobert sagte: Mischt man extra corpus eines der drei Phenylendiamine mit Blut, so erfolgt Braunfärbung oder Methämoglobinbildung. Im Organismus entsteht zwar auch Braunfärbung, aber Methämoglobinbildung tritt nicht, oder nur in geringem Grade ein. Man hat daher mit Recht diese Gifte als an der Grenze der Blutgifte stehend zu bezeichnen.

Dieser Ansicht schließen sich Erdmann und Vahlen (6) nicht an; sie meinen: entweder ist Paraphenylendiamin ein Blutgift, und zwar sowohl intra wie extra corpus, oder es ist keines; eine andere Möglichkeit halten sie für nicht gegeben. Sie schließen aus ihren Versuchen, daß Paraphenylendiamin kein Blutgift ist, denn sie haben in ihren zahlreichen Versuchen nicht ein einziges Mal eine Veränderung des Spektrums gesehen.

Erdmann und Vahlen haben sich in derselben Arbeit hauptsächlich mit der Frage beschäftigt, ob das Paraphenylendiamin als solches oder in anderer chemischer Form die Vergiftungserscheinungen hervorrufe, und sie nehmen an, daß zwei Momente hier in Frage kommen, einmal die Entzündung der Schleimhäute, dann die Wirkung auf das Zentralnervensystem. Die letztere Wirkung schreiben sie dem Paraphenylendiamin selbt zu, die Schwellungen am Kopf und Hals führen sie auf ein Oxydationsprodukt des Paraphenylendiamins, auf das Chinondiimin, zurück.

Während Erdmann und Vahlen sich hauptsächlich mit der chemischen Anderung des Paraphenylendiamins beschäftigt hatten, war Matsumoto (9) unter Kunkels Leitung bemüht gewesen, die physiologische Seite der Phenylendiaminwirkungen zu erklären. Als wichtigste Ergebnisse seiner Kaninchenversuche sei erwähnt, daß Durchschneidung des Halssympathikus stärkere, Unterbindung der Carotis geringere Ödembildung hervorruft, daß ferner Atropin Entstehung und Zurückbildung des Ödems — wenn auch nicht stark, so doch deutlich beeinflussen zu können scheint. Ödeme fanden sich manchmal an der Glottis und im Kehlkopfe und riefen hierdurch den Exitus des Tieres hervor. Methämoglobinbildung hat er nie beobachtet.

Die ausgepreßte Ödemflüssigkeit entsprach nicht der Zusammensetzung eines entzündlichen Transsudates. Die Frage, ob das Ödem ein einfach entzündliches oder anderer Art ist, läßt Matsumoto offen. Er glaubt, daß das injizierte Gift vom Rücken aus resorbiert und in den peripheren Kapillaren z. T. in die Lymphe ausgeschieden wird; daß es dann durch die Zirkulation in die Blutgefäße des Kopfes kommt und dort gerade die Bedingungen für die Erzeugung des Ödems findet. Eine Beziehung des adenoiden Gewebes zu dem Ödem ist unwahrscheinlich, da in dem adenoidreichen Darmtraktus Ödeme nie beobachtet wurden; ähnliche Ödeme wurden nach Jodkali und Paracetamidophenon (Hinsberg und Treupel[1])) gefunden. Aus den Ergebnissen seiner Froschversuche sind folgende besonders beachtenswert: »Paraphenylendiamin wird im Gegensatz zum Warmblüter, bei dem nur die entzündete Haut für dieses Diamin durchlässig ist, von der normalen Haut des Frosches resorbiert. Es wird im Froschorganismus nicht durch den im Blut zirkulierenden Sauerstoff, sondern nur durch den die Haut durchwandernden Luftsauerstoff oxydiert. Subkutan wirken 0,01—0,02 g Paraphenylendiamin auf Frösche von 40 bis 60 g tödlich. Unter den Symptomen stehen die des Nervensystems im Vordergrund. Zuerst tritt Parese, später Paralyse ein. Die hinteren Extremitäten werden früher gelähmt als die vorderen. Die Willkürbewegungen hören früher auf als die Reflexbewegungen, die Motilität wird stärker angegriffen als die Sensibilität. Manchmal zeigen sich vor dem Tode tonische Krämpfe.«

Die vorstehenden Angaben sind die wesentlichsten, die sich in der Literatur über Paraphenylendiaminvergiftungen beim Frosch und Kaninchen finden. Sie zeigen, daß das Problem der Paraphenylendiaminvergiftungen bei diesen Tiergattungen in seinen Einzelheiten noch lange nicht geklärt ist.

Ich stellte mir folgende Aufgaben:

1. Kann man beim Frosch den Angriffspunkt des Paraphenylendiamins bestimmen?

2. Kann man durch antagonistisch wirkende Substanzen die Ödembildung paraphenylendiaminvergifteter Kaninchen hemmen?

B. Über die Wirkung des Paraphenylendiamins auf Frösche.

Bei der Schilderung der Vergiftungsbilder beim Frosche möchte ich ebenso wie Matsumoto die Symptome des Nervensystems als

1) Zitat 39.

sehr wichtig ansprechen. Außerdem tritt aber ein bisher unbeachtet gebliebenes, kardinales Symptom der Froschwirkung — eine sehr deutliche Muskelstarre — auf, die es fraglich macht, ob ausschließlich das Nervensystem die charakteristischen Erscheinungen bedingt, oder ob nicht die Muskulatur primär mitbeteiligt ist. Ich meine, es charakterisiert nicht genügend die Wirkung dieses Giftes, wenn Matsumoto sagt: »Zuerst tritt Parese, später Paralyse ein; manchmal zeigen sich vor dem Tode tonische Krämpfe.« Gewiß, einige Male sah auch ich, wie die Lähmung von Anfang bis Ende das Bild beherrschte; das waren bei mir aber Ausnahmen. Gewöhnlich waren die Symptome lebhafter und variabler. Zuerst schien das Tier nach 0,25—0,6 mg pro Gramm Tier 1/4 Stunde lang unbeeinflußt, darauf 20—30 Minuten wie narkotisiert, dann setzte an einer Muskelgruppe, oft in der Nähe der Injektionsstelle, fibrilläres und stoßweises Zucken ein, das sich bald weiter verbreitete und schließlich sich über die gesamte quergestreifte Muskulatur ausdehnte. In dieser Periode war es den Tieren nicht mehr möglich, sich aus der Rückenlage zu erheben. Ließ man sie dann in ihrer gewöhnlichen sitzenden Stellung, so trat 1—1 1/2 Stunden nach der Vergiftung allmähliche Streckung der bis dahin gebeugt gehaltenen Gelenke auf. Gleichzeitig wurde die Muskulatur härter und erstarrte völlig, zuerst an einer, schließlich an allen Extemitäten. Daß unbedingt die Hinterbeine zuerst ergriffen würden, kann ich nicht bestätigen. Es kommt hierbei sehr der Ort der Injektionsstelle in Betracht. Das Tier lag dann starr und steif da, und über seine Muskulatur sah man noch längere Zeit die Wellen der fibrillären Zuckungen gleiten. Faßt man jetzt einen solchen Frosch an der Schwimmhaut der Hinterextremität an, so kann man ihn wie ein Brett aufrichten, ohne daß eine Stelle seines Körpers einknickt oder ein Gelenk nachgibt. Es ähnelt dieses Bild sehr dem mit großen Dosen Coffein und dem mit Monobromessigsäurenatron vergifteten Frosche. Hierzu möchte ich zunächst einige Beispiele bringen:

Versuch 1.

Temporaria, 52 g Gewicht, erhält 0,76 ccm einer 2%igen, schwach alkalischen Paraphenylendiaminlösung (Kahlbaum[1])) = 0,3 mg pro Gramm Tier in den Kopflymphsack.

1) Ich habe nur mit chemisch reinen Präparaten von Kahlbaum und den Höchster Farbwerken gearbeitet. Die Lösungen wurden mit einer einzigen Ausnahme stets schwach alkalisch oder höchstens amphoter appliziert. Bei subkutaner und intravenöser Einverleibung wurde stets vorher filtriert.

11^{07} Uhr. Injektion.

11^{38} Uhr. Bis jetzt saß das Tier ruhig, wie normal; jetzt bewegt es den Oberkörper unruhig hin und her.

11^{47} Uhr. Fibrilläre Zuckungen über den gesamten Körper.

11^{55} Uhr. Sehr lebhafte, stoßweise Zuckungen überall; vermag sich aus der Rückenlage nicht mehr zu erheben.

12^{05} Uhr. Liegt jetzt ganz flach auf dem Bauche und macht mit allen vier Extremitäten Schwimmbewegungen. Zuckungen weiter über den ganzen Körper.

12^{13} Uhr. Beide Vorderextremitäten starr und steif.

12^{20} Uhr. Kopf- und Nackengelenk auch ganz steif; immer noch Bewegungen mit den Hinterbeinen und Zuckungen überall.

12^{30} Uhr. Injektion von 0,76 ccm obiger Paraphenylendiaminlösung.

22^{35} Uhr. Beide Oberschenkel der Hinterextremitäten steif und starr.

12^{50} Uhr. Beide Hinterextremitäten halb gebeugt in den Gelenken, starr und steif in der Muskulatur.

3^{00} Uhr. Beide Hinterbeine ganz langgestreckt und völlig starr und steif. Das ganze Tier faßt sich wie ein Stück Holz an.

3^{30} Uhr. Herzstillstand in Systole.

Versuch 2.

Esculenta, 20 g Gewicht, erhält 1 ccm einer 2 %igen Paraphenylendiaminlösung in 0,7 %iger NaCl = 0,5 mg pro Gramm Tier.

11^{23} Uhr. Injektion.

11^{43} Uhr. Tier sitzt noch ruhig, unverändert; geringes Muskelflimmern am Kopf und Rücken.

11^{47} Uhr. Einige Springversuche. Über der Muskulatur der Hinterextremitäten sieht man fibrilläres Zucken.

11^{49} Uhr. Die fibrillären Zuckungen haben die gesamte Extremitätenmuskulatur ergriffen und sind auch an einigen Stellen des Stammes sichtbar.

12^{03} Uhr. Die Hinterbeine werden gestreckt und fühlen sich etwas hart an.

12^{05} Uhr. Beide Hinterbeine bretthart, die Gelenke daselbst völlig steif. Die Muskelzuckungen gehen weiter über den ganzen Körper.

Um etwas Näheres über den Angriffspunkt des Paraphenylendiamins beim Frosche zu erfahren, ging ich schrittweise vor und versuchte zuerst festzustellen, ob die Giftwirkung durch Zerstörung des Zentralnervensystems geändert würde.

Versuch 3.

Esculenta, 35 g Gewicht.

1^{20} Uhr. Ohne Blutung das Gehirn zerstört.

1^{30} Uhr. Subkutan in den Kopflymphsack 0,018 g Paraphenylendiamin schwach alkalisch in 0,9 ccm NaCl (0,7 %ig) = 0,005 g pro Gramm Tier.

2^{10} Uhr. Bis jetzt war Tier ruhig; jetzt plötzlich 1 Minute lang lebhafte Sprungbewegungen, dann wieder Ruhe.

2^{30} Uhr. Tier sitzt ruhig, Kopf gesenkt. Alle Muskeln weich, alle Gelenke frei beweglich. Reagiert prompt noch auf Reize.

3^{00} Uhr. Abwehrbewegungen werden jetzt langsamer. Muskulatur immer weich, Gelenke frei. Beine gebeugt an den Leib gezogen.

3^{05} Uhr. Krampfartige lebhafte Sprungbewegungen. Dabei gerät es in Rückenlage, aus der es sich nicht wieder umzudrehen vermag.

3^{10} Uhr. Es beginnt jetzt eine Streckung beider Hinterbeine; ihre Elastizität läßt nach.

3^{20} Uhr. Muskeln halbstarr. Die Hinterextremitäten lassen sich nicht mehr dauernd in Beugestellung bringen. Sie strecken sich nach der Beugung immer wieder bis zur Halbstreckung. Eine richtige Starre der Muskeln und Steifheit der Gelenke besteht aber nicht.

Versuch 4.

Esculenta, 43 g Gewicht.

1^{40} Uhr. Fast blutlos das Rückenmark zerstört.

1^{45} Uhr. 0,022 g Paraphenylendiamin, schwach alkalisch in 1,1 ccm 0,7 %igen NaCl subkutan in den Kopflymphsack.

1^{50} Uhr. Tier liegt schlaff, alle Muskeln weich, alle Gelenke frei.

2^{30} Uhr. Noch dieselbe unveränderte Lage.

2^{45} Uhr. Immer noch dasselbe Bild, Herz schlägt noch.

3^{00} Uhr. Muskulatur noch ganz weich, alle Gelenke noch schlaff. Herz schlägt noch.

8^{00} Uhr abends. Das gleiche Bild.

9^{00} Uhr früh am anderen Morgen. Tier tot, alle Muskeln weich, alle Gelenke frei.

Ähnlichen Effekt wie die Durchschneidung des Rückenmarks hat die Lähmung der peripheren Nervenendigungen durch Kurare. Das bestätigte auch der folgende Versuch nach Claude Bernard.

Versuch 5.

Esculenta, 57 g Gewicht, erhält Ligatur um sämtliche Gefäße des linken Hinterbeins; linker Nervus ischiadicus ist nicht verletzt.

11^{30} Uhr. 1 ccm 1 %iges Kurare subkutan in den Kopflymphsack.

11^{45} Uhr. Alle Extremitäten gelähmt, nur das unterbundene Bein nicht.

11^{50} Uhr. 2 cg = 0,4 mg pro Gramm Tier Paraphenylendiamin in den Kopflymphsack.

12^{00} Uhr. Die Kurarelähmung wird nirgends beeinflußt.

12^{30} Uhr. Lähmung noch unverändert. Reizung des Rückenmarks und der Extremitäten mittels des elektrischen Stromes bleibt erfolglos.

1^{30} Uhr. Immer noch die gleichen Lähmungen, nur das unterbundene Bein ist nicht beeinflußt.

6^{30} Uhr abends. Stellung unverändert, alle Extremitäten weich und völlig gelähmt, nur das unterbundene Bein normal.

Ausschaltung des Zentralnervensystems und vorhergehende Lähmung der peripheren Endigungen verhindern also die typischen Erscheinungen der Paraphenylendiaminvergiftung.

Wie liegen die Verhältnisse, wenn man nur einen einzelnen peripheren Nervenstamm durchschneidet?

Versuch 6.

Esculenta, 55 g Gewicht.

11^{55} Uhr. Linker Plexus ischiadicus ohne Zerstörung des Steißbeins und ohne Blutung durchschnitten.

12^{00} Uhr. 0,02 g Paraphenylendiamin in 1 ccm 0,7 %iger NaCl, schwach alkalisch, = 0,37 mg pro Gramm Tier in den Kehlkopflymphsack injiziert.

12^{40} Uhr. Vereinzelte fibrilläre Muskelzuckungen über den ganzen Körper.

12^{45} Uhr. Tier in Rückenlage gebracht, kommt nicht von selbst wieder in die normale Stellung.

1^{00} Uhr. Gesamte Körpermuskulatur noch weich, alle Gelenke noch frei.

1^{20} Uhr. Die Muskulatur des linken Beines, dessen Ischiadikus durchschnitten war, ist starr, die Gelenke daselbst sind steif. Die gesamte andere Muskulatur ist weich; alle anderen Gelenke noch frei; die drei anderen, nicht operierten Extremitäten reagieren auch noch auf äußere Reize.

3^{00} Uhr. Immer noch derselbe Zustand: linkes, operiertes Bein starr, alle anderen Extremitäten weich. Kornealreflex noch positiv. Auch nach Elektrisieren und mechanischen Reizen keine Veränderung.

5^{00} Uhr. Immer noch das gleiche Bild. Kornealreflex schwach. Über Nacht Exitus. Jetzt sind beide Hinterextremitäten starr und steif.

Das Ergebnis von Versuch 4 und 6 steht in auffälligem Gegensatz. Ich habe deshalb den letzteren Versuch oft wiederholt und bei gesunden Eskulenten, die die entsprechenden Dosen Paraphenylendiamin in den Kopflymphsack erhalten hatten, immer den gleichen Befund erhalten: Die Extremität mit dem durchschnittenen Plexus ischadicus wurde regelmäßig viel eher starr als die andere. Ich wiederhole, daß ich peinlich darauf sah, mit schwach alkalischen, filtrierten Lösungen zu arbeiten und immer gleichmäßig die Injektion in den Kopflymphsack machte. Bei Temporarien erhielt ich einige Male dieses frühzeitige Erstarren der nervdurchschnittenen Extremität nicht, bei gesunden Wintereskulenten war es regelmäßig. Ich habe deshalb die Versuche nur an Wintereskulenten wiederholt. Hierbei beobachtete ich dieses vorzeitige Erstarren auf der operierten Seite auch, wenn ich nicht den Plexus, sondern den Nerven selbst durchschnitt.

Versuch 7.

Esculenta, 40 g Gewicht, linker Ischiadikus nicht am Plexus, sondern in der Mitte des Oberschenkels durchschnitten.

12[05] Uhr. 0,02 g Paraphenylendiamin in den Kopflymphsack.

12[45] Uhr. Linkes, operiertes Bein, besonders Unterschenkel und Fuß, ganz starr, Gelenke steif; die anderen Extremitäten weich.

1[00] Uhr. Vorderextremitäten auch starr, in Beterstellung, rechtes Hinterbein weich, flektiert. Kornealreflex +.

3[00] Uhr. Jetzt erst beginnt auch das rechte Hinterbein starr zu werden.

Auf dieses merkwürdige Phänomen werde ich später nochmals zurückkommen.

In der Weiterführung meiner Analyse beobachtete ich dann die direkte Wirkung des Paraphenylendiamins auf die Muskelfasern.

Versuch 8.

Ein Stück Froschmuskel wird fein zerzupft, einige fein präparierte Muskelfasern werden mit 1 Tropfen 0,7 %iger NaCl auf einen Objektträger gebracht und unter Beobachtung durch das Mikroskop 3 mal 1 Tropfen verschieden starker, 0,2—2 %iger Paraphenylendiaminlösung in 0,7 %ige NaCl-Lösung zugeführt. Es trat gar keine Veränderung ein. Die Muskelfasern gerieten weder in Bewegung, noch wurden sie zusammengeballt. Im Verhältnis zu der normalen, lebhaften Bewegung und Kontraktion nach Coffeinlösung war hier das negative Ergebnis dieses Versuchs sehr auffallend.

Die bis hierher geschilderten Versuche ergaben in ihren Resultaten direkte Widersprüche; es ließ sich nach ihnen das Paraphenylendiamin weder als ein nur das Zentralnervensystem, noch als ein nur peripheren Nerven beeinflussendes Gift ansprechen, noch war eine deutliche Beeinflussung der Muskulatur zu sehen.

Bei der großen Ähnlichkeit des allgemeinen Vergiftungsbildes nach Paraphenylendiamin und nach Coffein habe ich alle diese Versuche mit Coffein wiederholt mit folgenden Ergebnissen:

Versuch 9.

Gehirn zerstört, Coffein in den Kopflymphsack: mäßige allgemeine Steifheit der Gelenke, keine Starre der Muskeln.

Versuch 10.

Rückenmark zerstört, Coffein (0.35 mg pro Gramm Tier) in den Kopflymphsack: Vorderbeine und Vorderkörper völlig starr und steif; Hinterbeine auch nach 24 Stunden noch weich.

Versuch 11.

Temporaria, Kurare in den Kopflymphsack, nach völliger Lähmung Coffein (0,35 mg pro Gramm Tier) in den Kopflymphsack: Muskeln und Gelenke schlaff und weich.

Versuch 12.

Esculenta, Kurare in den Kopflymphsack, nach völliger Lähmung Coffein (0,35 mg pro Gramm Tier) in den Kopflymphsack: Muskeln und Gelenke schlaff und weich.

Versuch 13.

Esculenta, 56 g Gewicht, linker Plexus ischiadicus ohne Blutung durchschnitten, erhält 2,2 ccm 1 % iges Coffein = 0,4 mg pro Gramm Tier in den Kopflymphsack: nach 12 Minuten ist linkes, nervdurchschnittenes, Bein starr und steif; die übrigen Extremitäten weich. Nach 30 Minuten: das gleiche Bild. Nach 52 Minuten: auch rechtes Bein wird steif. Nach 70 Minuten: alle Extremitäten starr und steif.

Versuch 14.

1 Tropfen 1 % ige Coffeinlösung einigen fein präparierten Muskelfasern unter dem Mikroskop zugesetzt, ergab sofort lebhafte Bewegung und rüsselförmige Bildung der vorher schlanken und glatten Fasern.

Abgesehen von den in Versuch 13 geschilderten und dem entsprechenden Paraphenylendiaminversuche ganz ähnlichen Resultaten fällt bei den Coffeinergebnissen auf, daß sowohl die vorhergende Injektion von Kurare, wie die Durchschneidung des Rückenmarks die Allgemeinwirkung des Coffeins — dieses ausgesprochenen Muskelgiftes — ziemlich stark beeinträchtigt, wenn man beide Substanzen in den Kopflymphsack injiziert, denn eine Injektion von Coffein der gleichen Menge bei einem gleich schweren Tier in den Kopflymphsack ohne vorhergehende Kurarelähmung oder Rückenmarkszerstörung gibt schon nach 15—20 Minuten völliges Erstarren der gesamten Körpermuskulatur.

Es ist denkbar, daß bei der oben gewählten Versuchsanordnung durch Kurare oder die Rückenmarkszerstörung Herz und Zirkulation derartig heftig getroffen werden, daß Resorptionshemmungen eintreten, die die Weiterbeförderung des in den Kopflymphsack injizierten Diamins nur langsam oder überhaupt nicht zulassen. Um diesem Einwande zu begegnen, führte ich zwei weitere Versuche in folgender Weise aus:

Versuch 15.

4 % iges Kurare in den Kopflymphsack; nach völliger Lähmung des Muskels Coffein in den unteren Lymphsack des rechten Oberschenkels. Hier trat wenige Minuten nach der Coffeininjektion eine völlige Starre und Steifigkeit der rechten Hinterextremität auf.

Versuch 16.

Rückenmark zerstört. 1 %iges Coffein in den rechten Oberschenkel, nach 5—10 Minuten rechtes Hinterbein starr und steif.

Diese Versuche zeigten eindeutig die längst bekannte Tatsache, daß Coffein noch mehr peripher angreift als Kurare, also am Muskel, und daß selbst eine kurz vorhergehende Rückenmarkszerstörung die Coffeinstarre nicht zu beeinflussen vermag, vorausgesetzt daß man Coffein in einen Körperteil mit ungehinderter Resorptionskraft injiziert.

Ich übertrug den letzten Versuch nun auf die Paraphylendiaminanalyse und erhielt folgendes:

Versuch 17.

Rückenmark zerstört, 2 %iges Paraphenylendiamin in den rechten Oberschenkel, nach $1^1/_2$ Stunden rechter Oberschenkel vielleicht ein wenig gequollen, Muskeln dort aber völlig weich, Gelenke ganz frei.

Dieser Versuch, ebenso wie der wichtige Versuch Nr. 8 — direkte Beeinflussung der Muskelfaser — zeigt einen Gegensatz zu Coffein und zu dem allgemeinen Vergiftungsbilde, während die eigenartige Starre nach Ischadikusdurchschneidung bei beiden Substanzen regelmäßig eintrat. Es war mir nun schon früher aufgefallen, daß beim intakten Tier die allgemeinen, gleichen Vergiftungssymptome nach Paraphenylendiamin bedeutend später auftreten wie nach Coffein. Sowohl nach den Bemerkungen Matsumotos über die Wirkung des Paraphenylens beim Frosche wie nach den Erfahrungen von Erdmann und Vahlen beim Warmblütler ist die Hauptwirkung der Paraphenylendiaminwirkung auf die Wirkung eines seiner Oxydationsprodukte zurückzuführen.

Ich versuchte deshalb mit einem solchen Oxydationsprodukte weiter zu kommen. Da mir reines Chinondiimin, das chemisch rein schwer herzustellen ist, nicht zur Verfügung stand, oxydierte ich nach dem Vorschlage von Erdmann (18) frisch bereitete Paraphenylendiaminhydrochloridlösung durch Zusatz von H_2O_2 und Erwärmen, filtrierte und injizierte sofort die so gewonnene, weinrote Flüssigkeit:

Versuch 18.

Injektion von Kurare in den Kopflymphsack. Nach völliger Lähmung Paraphenylendiamin und H_2O_2 in rechtes Hinterbein. Ergebnis: nach 15 Minuten Muskel und Gelenke des Oberschenkels halbsteif, nach $^1/_2$ Stunde ganzes rechtes Bein ziemlich starr, nach $^3/_4$ Stunden rechtes Bein völlig starr und steif.

Versuch 19.

Rückenmark zerstört. Danach: Paraphenylendiamin $+ H_2O_2$ in rechtes Hinterbein. Ergebnis: nach 5 Minuten rechtes Bein starr und steif.

Versuch 20.

Rückenmark zerstört. Darauf: 0,7 %ige NaCl $+ H_2O_2$ ohne Paraphenylendiamin in rechtes Hinterbein. Ergebnis: rechtes Hinterbein bleibt dauernd weich.

Ich habe auch auf dem anderen, bei Erdmann angegebenen Wege mir Chinondiimin dargestellt durch Oxydation des Paraphenylendiamins mit Bleisuperoxyd bei Eiskühlung und erhielt auch die rotgelbe Lösung und die gleiche physiologische Wirkung.

Diese letzten Versuche zeigen, daß ein Oxydationsprodukt des Paraphenylendiamins die typische Steife und Starre hervorruft. Es ist sehr wohl möglich, daß es das Chinondiimin ist.

Sehr für die typische Wirksamkeit eines Oxydationsproduktes von Paraphenylendiamin spricht auch noch die Tatsache, daß die fein präparierte Froschmuskelfaser nach Hinzufügen von einer mit H_2O_2 frisch oxydierten Paraphenylendiaminlösung bald in Bewegung gerät und allmählich rüsselartige Form annimmt, während das nicht oxydierte Präparat, wie oben erwähnt, gar keine Veränderung hervorruft. $H_2O_2 +$ 0,7 %ige NaCl ohne Paraphenylendiamin lassen ebenfalls die Muskelfasern völlig ruhig und langgestreckt.

Abgesehen von der auffallenden Wirkung dieses Oxydationsproduktes ließ sich durch die vorstehenden Versuche noch zeigen, daß das oxydierte Paraphenylendiamin ebenso wie Coffein als ein Gift anzusehen ist, das peripherer angreift wie Kurare, also als ein Muskelgift. Die dritte, nicht weniger eigenartige Tatsache ist das schon oben erwähnte Resultat von dem früheren Einsetzen der Paraphenylendiaminstarre am nervdurchschnittenen Bein.

Die Literatur der letzten Jahrzehnte brachte bisher nur Angaben nach Ischiadikusdurchschneidungen, bei denen das operierte Bein nach Eingabe von gewissen chemischen Substanzen später erstarrte als das normale. Diesbezüglich sind auch die Erscheinungen der Leichenstarre oft diskutiert worden. Ich möchte deshalb vorausnehmen, daß es sich bei meinen Versuchen nicht um Totenstarre handelt, da das Herz der vergifteten Tiere bei den von mir angewandten Dosen (0,2—0,6 mg pro Gramm Tier) noch lange schlug, nachdem die Starre eingetreten war.

Um die Eigenart der frühzeitigen Starre beim nervdurchschnittenen, paraphenylendiaminvergifteten Tier zu würdigen, gebe ich folgende literarische Notizen von früheren Versuchen ähnlicher Art an:

Ich erinnere zunächst an die Experimente, die v. Eiselsberg (12) diesbezüglich anstellte. Er durchschnitt bei warmblütigen Tieren, die er hatte verbluten lassen, einen Ischiadikus und beobachtete nun den Eintritt der Leichenstarre. In 72% fand er, daß die nervdurchschnittene Extremität später erstarrte, als die andere. Vergiftete er die Tiere mit Kurare, so gab Durchschneidung des Ischiadikus an einer Seite keine Verspätung mehr im Auftreten der Leichenstarre.

v. Gendre (13) vergiftete Frösche mit Zyankali und durchschnitt einen Ischiadikus. Um die Totenstarre zu beschleunigen, brachte er die Tiere in einen Ofen von 30—35°. In 72% der Fälle trat auch hier die Erstarrung an der durchschnittenen Seite später ein als an der unverletzten.

Außer auf die Versuche v. Fürths und Lenks (14) möchte ich hier noch auf die zusammenfassenden Worte de Boers (15) über das Entstehen der Leichenstarre verweisen, die besagen:

1. Leichenstarre entsteht durch Anwesenheit bestimmter Stoffe im Muskel bei Sauerstoffmangel.

2. Dieser Prozeß wird beschleunigt durch Impulse, die von dem zentralen Nervensystem aus die Muskeln erreichen. Es bestehen also für das Entstehen der Leichenstarre zwei Faktoren, von welchen der eine, der chemische, eine unentbehrliche Voraussetzung für das Entstehen derselben ist, während der nervöse Faktor den Prozeß beschleunigt.

Man könnte hier einwerfen: Totenstarre ist nicht mit der Starre am lebenden Organismus zu vergleichen. Dort ein widerstandsloses, mit frisch gebildeter Milchsäure durchtränktes Gewebe, hier ein mit Blut gut durchspültes, widerstandsfähiges Organ.

Ich verweise dann zunächst auf die Versuche, die Kerry und Rost (16) anstellten in ihrer Arbeit: »Über die Wirkungen des Natriumperchlorats«. Sie fanden, daß nach Durchschneidung des Ischiadikus einer Seite die Perchloratwirkung — fibrilläres Muskelzucken mit folgender allgemeiner Muskelstarre — 1 Stunde später eintrat, als unter gleichen Bedingungen am normalen Bein.

Bei Injektionsversuchen von Coffein an Fröschen fand Knud Secher (17) folgendes: »Injiziert man eine Dosis von höchstens 0,25 mg Coffein pro Gramm Tier, so wird eine Steifheit der gesamten Muskulatur sich ausbilden, eine Steifheit, die auf einem hypertonischen Zustand des Nervensystems beruht. Das Eintreten dieser Steifheit

läßt sich mittels Nervendurchtrennung, Kurare oder Narkose fernhalten, wohingegen Unterbindung von Gefäßen in dieser Beziehung keinen Einfluß ausübt. Steigert man die Dosis bis zu 0,3 mg Coffein oder noch besser bis zu 0,5 mg pro Gramm Tier, so wird sich eine Muskelsteifheit auf Grund einer Einwirkung auf die Muskulatur selbst entwickeln. Diese Steifheit wird die völlige Entwicklung der Symptome von seiten des Nervensystems verhindern, sie wird durch Nervdurchtrennung, Kurare und Narkose unbeeinflußt bleiben, wohingegen das Unterbinden von Gefäßen ihren Eintritt verhindern wird.

Weiter möchte ich noch folgende zusammenfassende, hierher gehörende Worte Mayers und Gottliebs (18) anführen: »Es ist völlig klar, daß die Leistungsfähigkeit der Muskeln pharmakologisch nicht nur direkt beeinflußt werden kann, sondern auch indirekt, auf dem Wege des Nervensystems. Es ist bekannt, daß die Kontraktionsfähigkeit der Muskelzellen an sich in wesentlicher Abhängigkeit steht von den Nervenimpulsen, die ihnen dauernd zufließen, auch wenn sie nicht zu manifesten Muskelkontraktionen führen. Am sinnfälligsten zeigt sich dies in dem viel rascheren Eintreten der äußeren Form, der Kontraktion, nämlich der Starre, sei es Totenstarre, sei es toxischer Starre, an innervierten als an entnervten oder kurarisierten Muskeln.«

Diese literarischen Notizen mögen genügen, um das auffallende Ergebnis nach Ischiadikusdurchschneidung und Paraphenylendiaminvergiftung richtig hervorzuheben. Warum tritt diese so eigenartige Erscheinung nun gerade nach diesem Diamin auf?

Ich glaube, das erklärt sich so:

Die Ischiadikusdurchschneidung hat eine Dilatation der Gefäße — eine Hyperämie — im Gefolge. Diese verursacht außer einer Giftanhäufung an dieser Stelle vielleicht eine beschleunigte Oxydation der dort befindlichen oxydationsfähigen Körper. Zu diesen gehört Paraphenylendiamin. Ein Oxydationsprodukt des Paraphenylendiamins aber ist es, vielleicht das Chinondiimin — das die Starre und Steifigkeit der Extremitäten hervorruft. Das unveränderte Paraphenylendiamin würde nach meinen Versuchen solche große Veränderungen nicht erzeugen können. Beim Coffeinversuch wirkt hierbei wohl allein die auf der Hyperämie beruhende Anhäufung des Giftes.

Als ich alle Versuche dieser Arbeit abgeschlossen und auch niedergeschrieben hatte, wurde ich auf eine Veröffentlichung Auberts aus dem Jahre 1872 aufmerksam gemacht, die auch Coffein zum Gegenstand hat. Hier findet sich bei der Beschreibung von Froschversuchen

mit Coffein nach Ischiadikusdurchschneidung folgende, auf Versuche von Voit sich beziehende Notiz: »Auf der linken Seite, wo der Nerv durchschnitten wurde, ist der Fuß sehr steif, weniger auf der rechten Seite, an der die Muskeln durch die Krämpfe in Bewegung gehalten werden.«

Diese Äußerung Voits, die einer mir zurzeit nicht zugängigen Monographie aus dem Jahre 1860 entstammt, wurde von Aubert scharf in der oben genannten Arbeit kritisiert. »Es ist nicht abzusehen«, schreibt Aubert, »woher in diesem Versuche die Steifigkeit des linken Fußes kommen soll, und ich kann auch die Erklärung, weshalb das rechte Bein weniger steif sein soll, nicht gelten lassen.«

Damit scheint, soweit es das Coffein anbelangt, diese Frage für Jahrzehnte erledigt gewesen zu sein. Von einem anderen Purinkörper, von Xanthin, veröffentlicht aber Filehne 1886[1]) ähnliche Resultate, wie ich sie von Paraphenylendiamin und Coffein gewonnen. Es heißt daselbst: »Nebenbei sei bemerkt, daß bei kleinen und mittleren Gaben dasjenige Bein, dessen Nerven durchschnitten sind, etwas früher erstarrt als das normal innervierte; vermutlich rührt dies von der Durchschneidung der vasomotorischen Fasern, von der hierdurch bedingten und makroskopisch schon erkennbar vermehrten Blut- und daher auch vermehrten Giftzufuhr zu den Muskeln her.« Es läßt sich somit bei den angezweifelten Versuchen Voits mit Coffein, bei denen Filehnes mit Xanthin und bei meinen Versuchen mit Coffein und Paraphenylendiamin ein einheitliches Verhalten feststellen.

Anschließend an die eigentümliche Starre am nervdurchschnittenen Bein der Frösche prüfte ich, ob sich auch beim Warmblüter irgendwelche Veränderungen nach Ischiadikusdurchschneidungen zeigen.

Versuch 21.

Kaninchen, 1700 g Gewicht, Harn o. B., Temperatur 39,0°, Atmung 60. Linker Ischiadikus und Peroneus nahe der Leistenbeuge durchschnitten, außerdem tiefe Tracheotomie.

10^{00} Uhr. 0,4 g Paraphenylendiamin per os.

10^{20} Uhr. Zittern des Tieres, Kopf etwas gesenkt, Atmung 72.

10^{35} Uhr. Atmung 108, Temperatur 37,8°, Zunge noch nicht sichtbar.

10^{53} Uhr. Derselbe Zustand.

11^{20} Uhr. Zunge wird zwischen den Zähnen sichtbar, Salivation, Atmung 60.

11^{45} Uhr. Deutliche Schwellungen am Kopf, besonders um die Schnauze herum. Zunge geschwollen, weit aus dem Maule, Temperatur 37,6°, Atmung ruhig.

---

1) Du Bois-Reymonds Arch f. Physiol., Jahrg. 1886, S. 72.

12^{00} Uhr. Ganz ausgesprochene ödematöse Kopfschwellung, starker Exophthalmus, sehr starke Zungenschwellung. In der Umgebung des durchschnittenen Ischiadikus keine Spur Ödeme. Alle vier Extremitäten weich, auch die nervdurchschnittene weich und leicht zu flektieren.

12^{42} Uhr. Exitus.

Bei der Sektion war die Wunde am operierten Bein völlig trocken, ohne einen Hauch Ödem, während an Hals und Kopf selten starke, sulzige Schwellungen vorhanden waren.

Die Durchschneidung der Extremitätennerven hatte also weder die typische Ödembildung verhindert, noch eine vorzeitige Starre an dem operierten Bein ausgelöst.

Das auffälligste Phänomen der Warmblütervergiftung mit unserer Substanz ist das Ödem. Da zur Aufklärung seiner Bildungsweise vielleicht in seiner Zusammensetzung ein Fingerzeig gegeben sein könnte, so widmete ich seiner Untersuchung nachfolgende Versuche.

Die dickflüssig zähe Form des Paraphenylendiaminödems, diese so eigenartige Sulze, machte von Anfang an einen größeren Fibringehalt wahrscheinlich. Ich habe versucht, mir eine quantitative Schätzung desselben zu ermöglichen und analysierte zu diesem Zwecke nach Reyes (19) und Molls (20) Angaben auf folgende Weise:

Versuch 22.

Einem Kaninchen wurden 15—20 ccm Blut aus der Vena femoralis oder jugularis entnommen, in 1,8 bzw. 2.4 ccm 1 %iger Natriumoxalatlösung aufgefangen, die Mischung schnell zentrifugiert und nun je 5 ccm des Plasmas mit 20 ccm NaCl (0,9 %ig) verdünnt, dazu 25 ccm Ammonsulfatlösung (57 ccm gesättigter $(NH_4)_2SO_4 + 43\,H_2O$) gegeben, der Niederschlag nach 10 Stunden abfiltriert, mit 28,5 % $(NH_4)_2SO_4$ gewaschen bis das Waschwasser nach Ansäuern mit Essigsäure und Aufkochen kein Eiweiß mehr ausschied. Dann brachte ich das vorher gewogene Filter mit dem Niederschlag in einen Trockenschrank, koagulierte den Filterrückstand bei 80°, wusch ihn schwefelsäurefrei, behandelte zuletzt mit Alkohol und Äther, trocknete bei 100° und wog ihn. Ganz entsprechend bestimmte ich den Fibringehalt der Ödemflüssigkeit.

Es war nun schwer, bei einem Kaninchen vor der Vergiftung und nachher je 15—20 ccm Blut zu entnehmen, ohne daß bei der im ganzen kleinen Blutmenge die Blutbeschaffenheit sich wesentlich änderte. Außerdem gerinnt das ausfließende Blut nach größeren Blutentnahmen bei der Paraphenylendiaminvergiftung trotz Anfeuchtens der Kanüle mit Natriumoxalat sehr leicht. Ich bin deshalb von einer Durchschnittszahl des normalen Fibrinogengehalts ausgegangen, die Moll gefunden hatte und die ich bestätigen kann, und habe damit die Werte verglichen, die ich bei Blutentnahme auf der Höhe der

Vergiftung fand und ferner bei Tieren, die mit Gelatine vorbehandelt waren und dann mit Paraphenylendiamin vergiftet wurden. Hierbei erhielt ich folgende Zahlen:

Versuch 23.

Normales Tier.

a) In 10 ccm Blut = 0,0208 g Fibrinogen.
b) » 10 » » = 0,0231 » »

Versuch 24.

Paraphenylendiaminvergiftetes Tier.

a) In 10 ccm Blut . . . . = 0,0317 g Fibrinogen.
b) » 10 » » . . . . = 0,0291 » »
c) » 10 » Ödemflüssigkeit = 0,0077 » »

Versuch 25.

Paraphenylendiaminvergiftetes Tier.

a) In 10 ccm Blut . . . . = 0,0252 g Fibrinogen.
b) » 10 » » . . . . = 0,0268 » »
c) » 10 » Ödemflüssigkeit = 0,0113 » »

Versuch 26.

Paraphenylendiaminvergiftetes Tier, das vorher mit Gelatine behandelt war.

a) In 10 ccm Blut . . . . = 0,1023 g Fibrinogen.
b) » 10 » » . . . . = 0,0971 » »
c) » 10 » Ödemflüssigkeit = 0,0157 » »

Diese Versuche zeigen zunächst Übereinstimmung mit Molls Zahlen, der auch 0,02—0,025 g Fibrinogen in 10 ccm Blut und nach Gelatine bedeutende Steigerung des Fibringehalts fand. Sie lehren ferner, daß auch nach Paraphenylendiaminvergiftung der Fibrinogengehalt des Blutes und der Ödemflüssigkeit etwas steigt, aber doch nicht so bedeutend wie nach Gelatine.

Um zu prüfen, ob Substanzen, die den Tieren während der Vergiftung parenteral einverleibt werden, auch in der Ödemflüssigkeit wieder zu finden sind und ob eine abnorme Durchlässigkeit der Gefäße besteht, stellte ich einen Versuch mit Jodkali an. Ich injizierte einem Kaninchen 5 ccm einer 5%igen KJ-Lösung bei Beginn der Paraphenylendiaminvergiftung subkutan in das Unterhautzellgewebe des Bauches, entnahm auf der Höhe der Vergiftung ungefähr 5 ccm des Halsödems, veraschte sie mit Kaliumhydroxyd, glühte mit Kaliumnitrat und laugte die Schmelze aus (Anten 21). Bei der

kolorimetrischen Prüfung war eine deutliche Rotviolettfärbung des in Schwefelkohlenstoff gelösten Jods wahrzunehmen, ein Beweis, daß das Jod in die Ödemflüssigkeit übergegangen war.

Bei der großen Abscheidung von Flüssigkeit in die Gewebe schien es mir auch von Interesse, zu erfahren, ob sich das Bild des Blutes in der Art und Zahl der weißen, der roten Blutkörperchen, des Hämoglobinwertes nach dieser Vergiftung ändert.

Doch brachte die Vergiftung keine wesentliche Beeinflussung des Blutbildes.

Ein intravenöser Versuch mit Paraphenylendiamin ergab bei registriertem Blutdruck und registrierter Atmung nach der Injektion von $^1/_2$ und 1 ccm einer 2 $^0/_0$ igen Lösung keine wesentlichen Schwankungen des Blutdrucks, wohl aber wesentliche Steigerung der Atmung.

Weiter suchte ich festzustellen, ob Kaninchenserum, das mit gleicher Menge einer dünnen Paraphenylendiaminlösung frisch gemischt war, sich, sofort injiziert, anders verhielt als ein Serum, das mit denselben Mengen gleichstarker Lösung 5 Stunden vorher gemischt und auf Eis gehalten war.

Ich machte die Versuche am Straubschen (21) isolierten Herzen, bekam aber keinen Unterschied zwischen den beiden Versuchsreihen: Die Herzen wurden nach der Zugabe der Lösung gar nicht beeinflußt, sie erschlafften erst ungefähr $^3/_4$ Stunden später.

An den Gefäßen rief Paraphenylendiamin eine Kontraktion hervor. Hierbei wählte ich die Laewen-Trendelenburgsche (22, 23) Versuchsanordnung und erhielt bei Eskulenten folgende Zahlen:

Versuch 27.

Vor dem Zusatz von Paraphenylendiamin in 1 Minute:

15, 16, 15, 16, 15, 15, 15 Tropfen.

Nach Zusatz von 1,0 ccm 1 $^0/_0$ igem Paraphenylendiamin:

11, 11, 10, 10, 10, 10, 10 Tropfen.

C. Über die Entgiftung des Kaninchens nach Paraphenylendiaminintoxikation.

Ich hatte mir ferner die Aufgabe gestellt, das Auftreten des so merkwürdigen Hals- und Kopfödems, des Exophthalmus und die Zungenschwellung der Kaninchen durch geeignete Maßnahmen zu verhindern und festzustellen, ob eventuell eine komplette Entgiftung der Tiere möglich sei. Auf folgenden fünf verschiedenen Wegen suchte ich vorwärts zu kommen:

1. Versuche mittels Nervdurchschneidung oder Nervendegeneration,
2. Versuche mittels reduzierender und oxydierender Agenzien,
3. Versuche mittels innersekretorischer Arzneimittel,
4. Versuche mittels entzündungshemmender Substanzen,
5. Versuche mittels Atropin.

1. Versuche mittels Nervdurchschneidung oder Nervdegeneration.

Das Vergiftungsbild nach Paraphenylendiamin bei Kaninchen gibt verschiedene Hinweise, um Angriffspunkte für eine Gegenwirkung zu finden. Zunächst ließ der Exophthalmus und das Halsödem, ganz im allgemeinen betrachtet, an eine Beeinflussung durch den Sympathikus denken. Ich versuchte deshalb, die Wirkung dieses Nerven an Kopf und Hals auszuschalten, hatte aber von Anfang an gewisse Bedenken, da sich bei dem näheren Studium der Halssympathikuswirkungen wichtige Einwände erhoben, die gegen eine exklusive Sympathikuswirkung sprachen.

Um eine intensive Beeinflussung dieser Vergiftung durch den Sympathikus zu erzielen, erschien es bei den hier auftretenden Kopf- und Halserscheinungen opportun, außer einem größeren Stück des Halssympathikus vor allem das Ganglion cervicale superius zu entfernen, da hier wichtige symphathische Bahnen zusammentreffen.

Nimmt man an, daß die Paraphenylendiaminwirkung beim Kaninchen auf einer Reizwirkung des Sympathikus beruhe — s. Nagels Handbuch der Physiologie (24) —, so fehlt unter den Vergiftungssymptomen: Retraktion der Membrana nictitans, Kontraktion der Blutgefäße der Haut und Schleimhäute des Kopfes und der Speichel- und anderen Drüsen, Verengerung der Gefäße der Conjunctiva und Iris. Für eine Beteiligung derselben spräche die vorhandene Erweiterung der Pupille, Erweiterung der Lidspalte und Vordrängen des Bulbus, sekretorische Wirkung auf die Speicheldrüsen, auf die Tränendrüsen, auf die Drüsen der Schleimhaut des Kopfes und auf die Schweißdrüsen.

Die Exzision des Ganglion cervicale superius schien aber auch deshalb besonders wichtig, weil hier ein großer Teil der Vasodilatatoren der Kopforgane zu fassen ist. Nach Nagel entspringen die Gefäßerweiterer für die Kopforgane, und zwar diejenigen für die Haut und Schleimhäute der Wangen, Lippen, des harten Gaumens und des Eingangs der Nasenhöhle zum großen Teil zusammen mit den Vasokonstriktoren in den vorderen Wurzeln der 2.—5. Dorsalnerven aus dem Rückenmark, verlaufen im Grenzstrange des Sympathikus zum oberen Zervikalganglion, von da zum Ganglion

Gasseri und weiterhin im Trigeminus. Daneben gibt es aber noch mehrere Verbindungen des Halssympathikus zum Trigeminus und überdies Vasodilatatoren im Trigeminus selbst. Der Halssympathikus enthält ferner Dilatoren für die Retina, die Ohrgefäße und die Zunge.

Nach diesen Erwägungen entschloß ich mich, die Exzision des Ganglion cervicale superius und eines größeren Stückes des damit verbundenen Halssympathikus vorzunehmen und zu beobachten, ob irgendwelche Beeinflussung der Paraphenylendiaminvergiftung zustande käme. Folgende Versuche stellte ich hierzu an:

Versuch 28.

18. III. 1917. Einem Kaninchen von 1800 g Gewicht werden aseptisch das rechte Ganglion cervicale superius und ungefähr 5 cm des nach hinten unten sich fortsetzenden Nervus sympathicus exzidiert. Es werden alle sichtbaren Fasern, die vom Ganglion abzweigen, durchschnitten. Die Exzision geht ohne jede Blutung vor sich.

19. III. 1917. Das operierte Tier hat gestern gefressen und ist munter.

9^{30} Uhr. Tiefe Tracheotomie angelegt.

9^{40} Uhr. Eingabe von 0,4 g Paraphenylendiamin Kahlbaum per os.

11^{10} Uhr. Zunge hängt geschwollen aus der Schnauze.

11^{30} Uhr. Starke Ödeme am Kopf und Hals, und zwar auf beiden Seiten gleichstark.

Über Nacht Exitus. Die Sektion ergab rechts: Durchtrennung des Sympathikus und Fehlen des rechten Ganglion cervicale superius. Sehr starke Ödeme im subkutanen Gewebe von Kopf und Hals, stark geschwollene Zunge.

Dieser Versuch bewies, daß Paraphenylendiamin seine volle Wirkung noch entfaltet, wenn es kurz nach einer einseitigen Halssympathikusdurchtrennung gegeben wird. Es war damit zu rechnen, daß das Resultat ein anderes würde, wenn die von hier beeinflußten Vasodilatatorenendigungen degeneriert wären. Von den Dilatatoren bleiben nach Dziedzul (25) die Chordafasern bis zum 11. Tage erregbar, die Lingualisfasern für die Zunge und die Nervi erigentes bis zum 8. Tage, die Dilatatoren im Ischiadikus bis zum 4. Tage: die im Halssympathikus hatten sie am 4., die im Hippoglossus am 3. Tage nach der Durchtrennung verloren.

Nach Langley (26) brauchen die Halssympathikusdilatatoren 4—5 Wochen, um völlig zu degenerieren. Ich stellte deshalb folgende Versuche an:

Versuch 29.

10. IV. 1917. Einem Kaninchen von 1500 g Gewicht, dem vor 11 Tagen das rechte Ganglion cervicale superius und ein daran an-

schließendes Stück des Nervus sympathicus ohne Blutung exzidiert wurden, und das seitdem gut fraß, wird heute tiefe Tracheotomie angelegt und

11[28] Uhr 0,4 g Paraphenylendiamin in schwach alkalischer Lösung gegeben.

12[00] Uhr. Tier macht einige unruhige Bewegungen, sonst nichts Wesentliches zu beobachten.

12[15] Uhr. Salivation setzt ein, Tier röchelt.

12[30] Uhr. Starke Salivation, Schwellung am Kopf beginnt, scheinbar auf beiden Seiten gleichmäßig.

12[50] Uhr. Zunge geschwollen, hängt nach links aus dem Maule. Sehr starke Salivation, starkes Röcheln.

4[00] Uhr. Außerordentlich starkes Ödem, und zwar beiderseits.

6[00] Uhr. Ödem noch stärker ausgeprägt.

Versuch 30.

Einem Kaninchen von 2200 g Gewicht, Temperatur 38,9°, werden am 12. III. 1917 das linke und das rechte Ganglion cervicale superius nebst einem daran anschließenden 5 cm langen Stück des Nervus sympathicus exzidiert.

13. IV. 1917. Die Wunde ist reaktionslos geheilt. Tier war dauernd munter, fraß gut, wiegt heute 2400 g; Temperatur 39,0°; im Harn Eiweiß und Zucker negativ. Tier wird heute tief tracheotomiert und erhält

11[20] Uhr 0,52 g Paraphenylendiamin Höchst per os.

1[00] Uhr. Kopfschwellung schon deutlich.

1[25] Uhr. Zunge aus dem Maule, Kopf- und Halsödem sehr deutlich.

3[00] Uhr. Außerordentlich starkes Kopf- und Halsödem.

Es blieb sich also völlig gleich, ob ich kurz nach Durchschneidung des Sympathikus oder erst nach voller Degeneration seiner Nervenendigungen die Paraphenylendiaminvergiftung des Tieres vornahm; sie wurde durch den Sympathikus gar nicht beeinflußt.

Eine Bestätigung dieses Resultates erhielt ich noch auf einem ganz anderen Wege:

Versuch 31.

Kaninchen, 1500 g Gewicht, mit Normaltemperatur vor Versuchsbeginn von 38,4°, erhielt:

12[25] Uhr. 0,075 g Tetrahydronaphthylamin.

4[37] Uhr. 0,04 g Tetrahydronaphthylamin.

5[30] Uhr. 0,07 g Tetrahydronaphthylamin.

1[40] Uhr. Bekam das Tier 0,4 g Paraphenylendiamin per os.

1[10] Uhr. 40,1°.

1[35] Uhr. 41,1°.

3[15] Uhr. 39,1°.

Trotz der Temperatursteigerung trat kurz nach 3 Uhr die Zunge zwischen den Zähnen hervor, gegen 4 Uhr sind Ödeme an Hals, Nase und Maul vorhanden: Tetrahydronaphthylamin, ein die sym-

9^{20} Uhr. Tiefe Tracheotomie.
9^{30} Uhr. 0,37 g Paraphenylendiamin per os.
12^{10} Uhr. Exitus.

Sektion: Sehr starkes Ödem am Halse und Kopf; sehr starke Schwellung des infraorbitalen Bindegewebes. Der Mundboden auch stark sulzig geschwollen. Die Zunge aber nicht geschwollen, hängt nicht aus dem Maule heraus; sie zeigt nur am Rande die typischen Bißstellen. An der ersten Halswunde kein Eiter.

Ich habe dann mehrere Nerven durchschnitten, um eventuell eine kombinierte Wirkung feststellen zu können, z. B. folgende:

Versuch 36.

23. VI. 1917. Kaninchen, 1300 g Gewicht. Beide Nervi linguales, glossopharyngei und hypoglossi durchschnitten, sofort Tracheotomie angeschlossen und 0,43 g Paraphenylendiamin per os gegeben.

Nach 1 Stunde zeigten sich schon alle typischen Symptome der Paraphenylendiaminvergiftung, besonders eine sehr stark geschwollene, weit aus dem Maule hängende Zunge.

Ich wiederholte diesen Versuch, schaltete aber zwischen Operation und Vergiftung mehrere Tage Ruhe ein. Das vertrugen die Tiere nicht; sie gingen schon in der ersten Nacht ein.

Es gelang mir aber, eine andere kombinierte Nervendegeneration zu erzielen.

Versuch 37.

15. VI. 1917. Kaninchen, 2300 g Gewicht. Temperatur 39,2°. Beide Linguales durchschnitten und beide Ganglia cervicalia superiores herausgenommen. Tier beißt sich nach der Operation die Zunge blutig.

2. VII. 1917. Tier ganz munter, frißt gut, wiegt aber nur noch 1800 g. Hals ganz dünn.

20. VII. 1917 (nach 5 Wochen). Tier hat immer regelmäßig gefressen und ist sehr munter. Temperatur 39,1°. Im Harn Eiweiß und Zucker negativ. Gewicht nur noch 1300 g (weil das Tier die ganze Zeit im Käfig war, um dauernd beobachtet werden zu können). Heute tiefe Tracheotomie und

1^{40} Uhr 0,29 g Paraphenylendiamin per os.
2^{30} Uhr. Starke Salivation.
3^{55} Uhr. Exitus.

Sektion: Kein Exophthalmus, keine Zungenschwellung. Beide Ganglia cervicalia superiores fehlen, beide Nervi linguales durchschnitten.

Es fehlt nur ein kleines Stück der Zungenspitze (Nekrotisierung nach Zungenbiß), die anderen Zungenteile nicht eine Spur geschwollen. Der Querschnitt, der bei geschwollenen Zungen hellrosa aussieht, zeigt rotbraune Verfärbung und nichts von einem Ödem. Unter der großen Halsfaszie und im subkutanen Gewebe um die Schnauze ist

deutliches sulziges Ödem. Außerdem zeugte die starke Salivation von deutlicher starker Paraphenylendiaminwirkung. Da sonst nach 2 Stunden bei diesen Dosen die Paraphenylendiaminwirkung sehr stark in allen ihren Symptomen zu erkennen ist, muß bei diesen Versuchen die Durchschneidung der Linguales und Exstirpation beider Ganglia cervicalia superiora stark hemmend auf die übliche Zungenschwellung gewirkt haben.

Das Ergebnis dieses Versuchs ist wohl als reine Lingualishemmung aufzufassen; der fehlende oder nur mäßige Exophthalmus ist ja bei Kaninchen auch ohne Nervendurchschneidung nach Paraphenylendiamin öfters zu konstatieren.

Auch bei dem folgenden Versuche, wo ich beide Hypoglossi und beide Linguales durchschnitt, kann man wohl nur von einer Hemmung der Lingualiswirkung sprechen:

Versuch 38.

14. VI. 1917. Kaninchen, 2000 g Gewicht; beide N. linguales und hypoglossi durchschnitten ohne Blutung.

18. VI. 1917. Tier hat sich nach der Operation in die Zunge gebissen, war aber dann ganz munter. Es erhält heute, wo es nur noch 1800 g wiegt, um 1^{30} Uhr 0,4 g Paraphenylendiamin und Tracheotomie. Gleichzeitig (1^{42} Uhr) wird ein nicht vorbehandeltes Tier von 1800 g tracheotomiert und mit 0,4 g desselben Paraphenylendiamins vergiftet. Das vorbehandelte Tier zeigt um 5^{10} Uhr mäßige Halsödeme und keine Zungenerscheinungen. Das nicht vorbehandelte Tier war 3^{30} Uhr schon ganz dick geschwollen und hatte die Zunge weit aus dem Maule. Das vorbehandelte Tier starb gegen 6^{00} Uhr, das nicht vorbehandelte in der folgenden Nacht.

Es war bei dem nervdurchschnittenen Tier wieder so gut wie keine Schwellung vorhanden, nur der vordere Zungenrand war nekrotisch.

Da nach all diesen Versuchen eine Hemmung der Paraphenylendiaminwirkung an der Zunge nach Lingualisdurchschneidung sicher erschien, versuchte ich eine größere Hemmung noch zu erzielen, wenn ich den dritten Trigeminusast oberhalb der Lingualiseinmündung durchschnitt.

Ich verfolgte zu diesem Zweck den Nervus mandibularis von seinem Eintritt in den Kiefer nach hinten und oben möglichst bis zum Eintritt der Nervis pterygoideobuccinatorius, masseterico temporalis und auriculo temporalis. Man muß hierbei, wenn man das Tier in Rückenlage vom Halse aus operiert, zuletzt ziemlich im Dunkeln und in einer Gegend arbeiten, wo die Gefahr einer Sinusblutung sehr groß

ist, zumal wenn man den dritten Trigeminusast möglichst nahe des Foramen lacerum fassen will.

Es ist mir trotz aller Schwierigkeiten einigemal doch gelungen, ohne größere Blutung dort den Nerven zu durchtrennen. Der Erfolg war nicht groß: Die Zungenerscheinung wurde gehemmt, die sulzigen Hals- und Kopfödeme blieben aber nach Paraphenylendiamin nicht aus. Eine Zerstörung des Ganglion Gasseri habe ich nicht versucht, weil bei der Operation ohne Eröffnung der Schädelhöhle jede Kontrolle, daß alle Nervenfaserbündel durchrissen sind, fehlt, und bei der Operation mit Freilegung des Gehirns der bald eintretende Exitus des Tieres die erst nach mehreren Tagen erfolgte Degeneration des Trigeminus illusorisch macht.

Der partielle Erfolg nach Lingualisdurchschneidung ließ daran denken, daß die sensiblen Fasern des Trigeminus mit der Ödembildung in Zusammenhang stünden und daß deshalb durch eine allgemeine tiefe Narkose Sensibilität und Ödeme gehemmt würden. Folgender Versuch sollte darüber Aufklärung bringen:

Versuch 39.

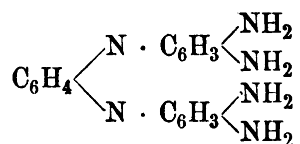
Kaninchen, 1600 g Gewicht.
12 30 Uhr. 1,7 g Urethan per Schlundsonde.
12 50 Uhr. Schläft fest. Jetzt tiefe Tracheotomie.
1 00 Uhr. 0,35 g Paraphenylendiamin per Schlundsonde.
5 00 Uhr. Tier schläft noch immer. Seit 4 00 Uhr deutliche Schwellung am Kopf und Hals; Zunge hängt geschwollen aus dem Maule heraus.
7 00 Uhr. Die typischen Erscheinungen nach Paraphenylendiamin haben noch bedeutend zugenommen. Tier ist stark geschwollen an Hals und Kopf.

Die Narkose vermochte also auch nicht hindernd auf die Ödembildung einzuwirken. Eine Reizung sensibler Fasern durch Paraphenylendiamin scheint damit auch ausgeschlossen.

2. Entgiftunsversuche mittels reduzierender und oxydierender Agenzien.

Wie die Untersuchungen von Erdmann und Vahlen ergeben hatten, bildet der Organismus aus Paraphenylendiamin ein Oxydationsprodukt: das Chinondiimin, das mit Ausnahme der zerebralen Störungen die wesentlichsten Erscheinungen der Paraphenylendiaminvergiftung beim Warmblüter hervorrufen soll. Andere Versuche lehrten, daß dieses Chinondiimin bei noch weiterer Oxydation eine Base, die Bandrowskische Base (26, 27), bildet, die vom Organismus, wie schon früher bekannt war, ohne jede Schädigung und Reaktion vertragen wird und als

Tetraamidodiphenyl-parazophenylen eine chemische Konstitution besitzt von der Formel:



Es ließ sich nun die Möglichkeit nicht ohne weiteres von der Hand weisen, daß einerseits durch ein den Körper nicht schädigendes Oxydationsmittel das Stadium der Chinondiiminbildung nach Paraphenylendiamingabe nur kurze Zeit bestehen blieb und das gesamte Paraphenylendiamin schneller als gewöhnlich in die Bandrowskische Base übergeführt und auf diese Weise für den Tierkörper unschädlich gemacht wird, andererseits war mit der Eventualität zu rechnen, daß bei gleichzeitiger Eingabe eines unschädlich wirkenden Reduktionsmittels das Stadium des Chinondiimins völlig verhindert und so das Tier entgiftet werden kann. Oxydations- und Reduktionsmittel kennt die Chemie eine große Zahl. Unter den 70—80 Oxydationsmitteln, die Lassar-Cohn (28) angibt, kommt zum Tierversuch nur ein einziges: Natriumferricyanid in Betracht, das schon Walko (37) zu seinen Entgiftungsversuchen benutzt hatte. Unter den Reduktionsmitteln sind vielleicht drei geeignet: unterphosphorige Säure, Lävulinsäure und Traubenzucker. Von den letzteren wählte ich das Natriumsalz der unterphosphorigen Säure, den Traubenzucker und außerdem das Natriumferrocyanid zu folgenden Versuchen:

Versuch 40.

Kaninchen, 1800 g Gewicht, erhält
11^{00} Uhr 0,5 g Natriumhypophosphit in 10%iger Lösung subkutan.
11^{45} Uhr. 1,0 » » » » » »
12^{00} Uhr. Tiefe Tracheotomie.
12^{05} Uhr. 0,4 g Paraphenylendiamin per os.

Versuch 41.

Zwei Kaninchen à 1800 g Gewicht erhalten um 10^{00} Uhr, 12^{00} Uhr, 2^{00} Uhr und 4^{00} Uhr je 10 ccm einer 20%igen Traubenzuckerlösung subkutan, dann Tracheotomie (4^{10} Uhr und 4^{15} Uhr).

4^{20} Uhr. Je 0,4 g Paraphenylendiamin per os.

4^{25} Uhr und 5^{25} Uhr. Je 10 ccm 20%iger Traubenzuckerlösung subkutan.

Versuch 42.

Kaninchen, 1800 g Gewicht, erhält zweimal 10 ccm und einmal 15 ccm 10%ige Natriumferrocyanidlösung subkutan innerhalb 6 Stunden, dann Tracheotomie und 0,4 g Paraphenylendiamin per os.

Bei allen drei Versuchen haben die reduzierenden Agenzien die Vergiftung nicht zu beeinflussen vermocht.

Die Oxydationsversuche gestalteten sich folgendermaßen:

Versuch 43.

Kaninchen, 1900 g Gewicht, erhält
5^{30} Uhr 0,5 g Ferricyannatrium in 5 g H_2O subkutan.
6^{15} Uhr. 1,0 » » » 10 » » »
6^{25} Uhr. Tiefe Tracheotomie.
6^{30} Uhr. 0,42 g Paraphenylendiamin schwach alkalisch per os.
8^{33} Uhr. Exitus.

Sektion: Keine Spur von Ödemen an Kopf und Hals, keine Zungenschwellung, kein Exophthalmus. Nur die Gegend der Injektionsstelle ist sulzig verändert.

Versuch 44.

Kaninchen, 2000 g Gewicht, erhält
9^{00} Uhr 1,0 g Natriumferricyanid in 10%iger Lösung subkutan.
11^{00} Uhr. 0,5 » » » » » »
1^{00} Uhr. 1,0 » » » » » »
1^{05} Uhr. Tiefe Tracheotomie.
1^{08} Uhr. 0,44 g Paraphenylendiamin.
3^{22} Uhr. Exitus.

Wieder keine Schwellung des Halses und Kopfes, kein Zungenödem. Nur sulzige Schwellung an der Injektionsstelle des Leibes.

Versuch 45.

Kaninchen, 2200 g Gewicht.
1^{15} Uhr. 10 ccm 5%iges Natriumferricyanid subkutan.
2^{15} Uhr. 10 » » » »
4^{15} Uhr. 10 » » » »
4^{30} Uhr. Tracheotomie.
4^{34} Uhr. 0,46 g Paraphenylendiamin schwach alkalisch per os.
6^{30} Uhr. Zunge kommt zwischen den Zähnen hervor.
8^{45} Uhr. Exitus.

Sektion: Am Halse ganz geringe, eben deutliche Ödeme, Zunge mäßig geschwollen. An den Injektionsstellen deutliche Sulze.

Versuch 46.

Kaninchen, 1600 g Gewicht, erhält dreimal 10 ccm 10%ige Ferricyanidlösung, dann Tracheotomie und 0,36 g Paraphenylendiamin per os. Tier stirbt nach 3 Stunden, es zeigt keine Spur von Ödemen oder Exophthalmus.

Es war auffallend, daß nach Behandlung mit Natriumferricyanid, das an und für sich dem Tiere selbst in größeren Dosen nichts

schadet, die Kaninchen immer sehr bald eingingen. Nach 2 Stunden waren sie durchschnittlich tot, während die Tiere nach Paraphenylendiamin allein meist 6—8 Stunden noch lebten.

Aus diesem Versuche erhellt, daß das oxydierend wirkende Natriumferricyanid die tödliche Giftwirkung des Phenylendiamins beschleunigt. Das Natriumferrocyanid verhält sich in dieser Hinsicht ganz indifferent.

Hervorgehoben werden muß aber ausdrücklich, daß bei keinem der mit Natriumferricyanid behandelten Tiere im Gegensatz zum Ferrocyanid Exophthalmus oder auch nur die Spur eines Ödems nach 2 Stunden zu sehen war. Um diese Zeit sind bei reinen Paraphenylendiamintieren (in der von mir gewöhnlich gegebenen Dosis) typische Symptome fast immer deutlich vorhanden gewesen. Eine gewisse Hemmung der Diaminwirkung wird durch das Ferricyanid also erzeugt, sie ist aber ohne Belang, da gleichzeitig der Exitus der Tiere schneller eintritt.

3. Beeinflussung durch innersekretorische Arzneimittel.

Vor kurzem hat Eppinger (28) darauf hingewiesen, daß man bei manchen hartnäckigen Ödemen, die allen diuretischen, kardiatonischen und diarrhoischen Arzneimitteln widerstanden, nach Eingabe von Thyreoidin gute Erfolge sieht. Er wirft die Frage auf, ob Individuen, die an einer milden Form von konstitutionellem Hypothyreoidismus leiden, ganz besonders zu Ödemen neigen. Eppinger glaubt, daß nicht nur gewisse chronische, sondern auch einige akute Ödeme günstig durch Thyreodin zu beeinflussen wären. Er setzt allerdings voraus, daß diese Odeme durch eine Nephritis erzeugt sind und rechnet damit, daß nach Darreichung des Schilddrüsenpräparats in diesen akututen Fällen eventuell Hämaturie im Harn auftritt. Die Ödeme nach Paraphenylendiamin waren meist nicht von einer Eiweißausscheidung im Harn begleitet, vielleicht war bei der kurzen Zeit bis zum Tode der Tiere die Entwicklung einer schweren Nephritis gar nicht möglich. Daß ich überhaupt einen Versuch mit Thyreoidin machte, ergab sich aus der Erwägung, daß die Ödeme sich zum Teil — und zwar zuerst — in der Nähe der Schilddrüse etablieren, daß ein paraphenylendiaminvergiftetes Tier mit seinem ödematös geschwollenen Kopf doch etwas an ein Myxödem erinnert, und daß vielleicht gerade hier die Eppingersche Anschauung zu Recht besteht: Bei entzündlichen Ödemen findet sich ein qualitativer Unterschied hinsichtlich der Permealität der Gefäßendothelien im Vergleich zur Norm.

Versuch 47.

Ich gab zu diesen Versuchen drei Kaninchen von 1700 g

je 1 Tablette Thyreoidin in H_2O per os am 1. Tage.
» 2 Tabletten » » » » » » 2. »
» 3 » » » » » » » 3.—9. Tage.

Am 10. Tage nochmals früh 8^{00} Uhr 3 Tabletten per os; gegen 10^{00} Uhr Tracheotomie, gegen 10^{15} Uhr jedem Tier 0,37 g Paraphenylendiamin per os. 10^{30} Uhr nochmals je 3 Tabletten Thyreoidin per os. Gegen 12^{30} Uhr waren zwei Tiere an Hals, Kopf und an der Zunge geschwollen, eines schon tot. Das letztere zeigte bei der Sektion auch schon sulzige Massen unter der großen Halsfaszie.

In seiner zitierten Abhandlung hat Eppinger einen Versuch eingeschaltet, der eine Beeinflussung der Chlorwanderung beim normalen Menschen außer durch Thyreoidin auch durch Pituglandol darlegen sollte. Er fand, daß Pituglandol im Gegensatz zu Thyreoidin die Chlorwanderung hemmt. Demzufolge wäre eventuell auch eher das Bestehenbleiben als das Verschwinden eines Ödems nach Pituglandol zu erwarten. Andererseits war aber die Aussicht auf Erfolg durch die sonstigen physiologischen Eigenschaften durchaus möglich. Hypophysenextrakte und Pituglandol wirken ebenso wie Adrenalin blutdrucksteigernd durch eine periphere Gefäßverengerung, Hypophysenextrakt außerdem nach Magnus und Schäfer diuretisch. Bei einem Versuche mit Adrenalin war aber zu bedenken, daß dieses Präparat im Körper sehr schnell zersetzt wird und seine konstriktorische Gefäßwirkung bald verliert. Ich wählte deshalb zur Adrenalineingabe die konstante intravenöse Zuführung in folgender Weise:

Versuch 48.

Kaninchen, 2100 g Gewicht, wird tief tracheotomiert; in die rechte Vena femoralis eine Glaskanüle eingebunden. Durch diese läuft konstant während des Versuchs eine Suprareninlösung (Höchst) 1 : 100 000; in 1 Minute durchschnittlich 1 ccm.

12^{15} Uhr. Beginn des Einlaufs.

12^{30} Uhr. 0,46 g Paraphenylendiamin per os (Tier bleibt aufgespannt).

1^{10} Uhr. Bis jetzt einige zuckende Bewegungen, Atmung beschleunigt, 108.

1^{40} Uhr. Atmung sehr stark beschleunigt, 252 pro Minute; im katheterisierten Harn Eiweiß und Zucker negativ.

1^{52} Uhr. Zunge beginnt aus dem Maule zu treten.

2^{15} Uhr. Sehr stark ausgeprägte Ödeme am Kopf, Hals und an der Zunge.

Bei der Pituglandoldarreichung verfuhr ich in folgender Weise:

Versuch 49.

Zwei Kaninchen, à 1700 g Gewicht, erhalten die ersten 3 Tage je 1,1 ccm, die darauffolgenden 3 Tage je zweimal 1,1 ccm Pituglandol subkutan. Am 7. Tage gegen 12^{00} Uhr Tracheotomie und 1,1 ccm Pituglandol subkutan, gegen 12^{15} Uhr jedes 0,37 g Paraphenylendiamin per os, gegen 12^{45} Uhr, 1^{15} Uhr, 1^{45} Uhr und 2^{15} Uhr je 1,1 ccm Pituglandol. Gegen 2^{45} Uhr haben beide ausgesprochene Ödeme am Kopf und Hals und die Zunge hängt dick geschwollen aus dem Maule.

4. Beeinflussung durch entzündungshemmende Substanzen.

Das beim Warmblüter so typische Bild der Paraphenylendiaminvergiftung wird nach Erdmann und Vahlen durch zwei voneinander unabhängige Erscheinungen beherrscht: a) Durch die Entzündung der Schleimhäute, b) durch die zerebralen Störungen. Die letzteren soll das reine Paraphenylendiamin hervorrufen, die Entzündungserscheinungen sein Oxydationsprodukt: das Chinondiimin.

Man kann bei den so akut einsetzenden Schwellungen und Reizzuständen sehr wohl eine echte Entzündung des Gewebes, eventuell auch eine solche der Gefäßwandungen annehmen, und somit schien auch die Beeinflussung einer solchen Entzündung durch entzündungshemmende Mittel nicht aussichtslos.

Die Literatur weist in den letzten Jahrzehnten verschiedene Arbeiten auf, die sich mit Entzündungshemmungen nach Eingabe gewisser Arzneimittel befassen. J. Pohl und Winternitz (30) fanden, daß nach Injektion gewisser ätherischer Öle das Entstehen eines mit Hefe erzeugten Pleuraexsudates sehr gehemmt, manchmal völlig verhindert werden kann. Bruce (31) zeigte, daß die Senfölchemosis sich durch medikamentöse (Alypin) oder degenerative Ausschaltung der sensiblen Trigeminusenden in der Bindehaut verhüten läßt. Auch Morphin, Antipyrin, Chloralhydrat, Äther, salizylsaures Natrium, Chinin, Natriumbromid, Adrenalin, Magnesiumsulfat und nach Starkenstein und Wiechowski (32) subkutane Atropininjektionen wirken abschwächend auf die Senfölentzündung ein.

In Versuchen über die Reaktionsempfindlichkeit der Haut gegen entzündungserregende Reize (z. B. Krotonöl) hat Luithlen (33) gefunden, daß die subkutane oder intravenöse Vorbehandlung mit artfremdem oder arteigenem Serum oder Plasma, mit Wittepepton, Gelatine, Kieselsäure oder Stärke sogleich oder schon in wenigen Tagen bewirkt, daß die Haut auf Entzündungsreize viel schwächer als sonst reagiert. Meyer und Gottlieb (17) bezeichnen diese Körper als fern-

wirkende Adstringenzien. Von diesen Substanzen kamen für mich nach obigen Versuchen mit Trigeminusdegeneration und Urethan alle die wohl kaum in Frage, deren Wirkung auf Lähmung der sensiblen Nervenendigungen oder totaler Narkose beruht. Wie Pepton und Gelatine als fernwirkende Adstringentia die Paraphenylendiaminvergiftung beeinflussen, mögen die folgenden Versuche zeigen:

Versuch 50.

29. III. 1917. Kaninchen, 1600 g Gewicht. Temperatur 39,1°. Im Harn Eiweiß und Zucker negativ. Erhält:

12^{30} Uhr 0,5 ccm aufgekochtes, gesättigtes, filtriertes Pepton Witte (Lösung ist klar) in eine Ohrvene.

1^{00} Uhr. Nochmals 0,5 ccm derselben Lösung intravenös.

1^{10} Uhr. Tiefe Tracheotomie.

1^{15} Uhr. 0,36 g Paraphenylendiamin filtriert, schwach alkalisch, per os.

2^{00} Uhr. Tier sitzt ruhig.

2^{40} Uhr. Unverändert.

3^{20} Uhr. Keine Veränderung, keinerlei Ödeme, Zunge nicht geschwollen.

5^{15} Uhr. Immer noch normal.

30. III. 1917. Während des ganzen gestrigen Tages keinerlei Schwellung. Auch heute früh nicht. Tier atmet schwer; gegen Mittag Exitus. Tier zeigte keine Spur sulzigen Ödems, Zunge hängt nicht aus dem Maule heraus.

Versuch 51.

Kaninchen, 1700 g Gewicht, Temperatur 39,1°, wird **nicht** tracheotomiert, erhält innerhalb 1 Stunde zweimal $^1/_2$ g klare Peptonlösung in die Ohrvene. $^1/_4$ Stunde später,

1^{24} Uhr, 0,38 g Paraphenylendiamin per os.

1^{40} Uhr. Noch normal.

1^{50} Uhr. Zittern am ganzen Körper; Atmung beschleunigt.

2^{10} Uhr. Tier liegt flach auf dem Bauche, kann sich nicht wieder erheben.

2^{30} Uhr. Immer noch dyspnoisch. Zunge erscheint zwischen den Zähnen. Am Halse und Kopfe keine Ödeme fühlbar.

2^{50} Uhr. Noch derselbe Zustand, nur Dyspnoe hat noch mehr zugenommen. Tier verfällt sichtlich. Es wird jetzt noch Tracheotomie versucht — dabei Exitus.

Sektion: Zunge etwas geschwollen, ragt bis zu den Lippen vor; am Hals mäßiges, aber deutliches sulziges Ödem. Im Kehlkopf: Glottisödem.

Versuch 52.

Kaninchen, 1800 g Gewicht, erhält

9^{15} Uhr. 0,5 ccm gesättigte Peptonlösung (klar filtriert) in die Ohrvene.

10^{15} Uhr. 0,5 » » » » » » » »

12^{20} Uhr. 0,5 » » » » » » » »

12^{30} Uhr. Tiefe Tracheotomie.

12^{37} Uhr. 0,4 g Paraphenylendiamin per os. Tier wird in den Wärmeschrank gebracht. Gegen 4^{00} Uhr ist das Tier noch munter; man bemerkt noch keine Schwellungen, abends gegen 7^{00} Uhr Exitus.

An der Halsfaszie, besonders um die Drüsen, sieht man mäßig viel, aber deutliche Sulze; von außen waren die Ödeme nicht zu fühlen, die Zunge ragt aber etwas geschwollen aus dem Maule.

Versuch 53.

Kaninchen, 1900 g Gewicht, erhält

10^{05} Uhr und 10^{45} Uhr je 0,5 ccm gesättigter, klarer Peptonlösung in die Ohrvene.

10^{53} Uhr. Tiefe Tracheotomie.

10^{57} Uhr. 0,4 g Paraphenylendiamin per os.

11^{27} Uhr. 0,5 ccm Pepton in die Ohrvene.

Nachmittags 3^{00} Uhr dickes Ödem an Kopf und Hals; Zunge hängt weit aus dem Maule.

Diese Versuche zeigen, daß Pepton wohl manchmal die Paraphenylendiaminödeme hemmend beeinflussen kann, daß sein Erfolg aber kein konstanter ist.

Mit Gelatine nach Molls (19) Vorschrift vorbehandelte Tiere zeigten den gewöhnlichen Vergiftungsverlauf, wie folgender Versuch lehrt:

Versuch 54.

Kaninchen, 1700 g Gewicht, erhält am 14. und 16. IV. 1917 je 17 ccm sterilisierte 10%ige Gelatine Merck. Am 17. IV. 1917

10^{30} Uhr. 0,36 g Paraphenylendiamin per os.

11^{40} Uhr. Zunge hängt aus dem Maule, Salivation.

12^{30} Uhr. Hals- und Kopfödem sehr deutlich. Zunge sehr stark geschwollen.

Diese indifferenten Kolloide sind also als fernwirkende Adstrigenzien bei der Paraphenylendiaminwirkung nicht zu verwerten.

Besonders bewährt als fernwirkende Adstrigenzien haben sich nach Chiari und Januschke (34) einige Kalksalze (Calcium chloratum und Calcium lacticum), und hauptsächlich durch die Arbeiten dieser Autoren hat die Kalkbehandlung in der modernen Therapie Platz gewonnen. Bei der Darreichung von Kalziumpräparaten nimmt man an, daß die entzündungswidrige Wirkung durch Quellungshemmung der Interzellularsubstanzen und anderer Kolloide zustande kommt. Diese spezifische Wirkung der Ca-Ionen ließe sich auch nach Para-

phenylendiamin denken. Im Tierexperiment hat man Kalzium in Form von $CaCl_2$ subkutan und intravenös verabreicht. Leo (35) hat von der intravenösen Injektion nicht den gleich guten Erfolg gesehen, wie Chiari und Januschke, er empfiehlt im Tierexperiment nur die subkutane und orale, beim Menschen nur die Eingabe in den Magen.

Auch betreffs der Quantitäten gehen die Anschauungen etwas auseinander. So sagen Meyer und Gottlieb, daß zur subkutanen Injektion am besten nur dünne, 1—2 %ige Lösungen zu nehmen seien, da bei stärkeren Konzentrationen an der Injektionsstelle leicht Verschorfung entsteht, und daß 0,3—0,4 g $CaCl_2$ pro Kilo, subkutan gegeben, durch zentrale Lähmung ad exitum führt. Leo gibt an, daß Chiari und Januschke mit wenigen Kubikzentimetern einer 5 %igen $CaCl_2$-Lösung ihre Erfolge erzielt hätten; er selbst nimmt $2^1/_2$ %ige Lösungen mit dem gleichen Effekt.

Ich begann meine Versuche mit möglichst dünnen Lösungen.

Versuch 55.

26. IV. 1917. Kaninchen, 1700 g Gewicht, Temperatur 38,9°. Im Harn Eiweiß und Zucker negativ, erhält innerhalb 24 Stunden 0,6 g $CaCl_2$ subkutan in 1 %iger Lösung.

27. IV. 1917. Temperatur heute 38,6°. Im Harn Eiweiß und Zucker negativ.

11^{00} Uhr. Nochmals 0,2 g $CaCl_2$ subkutan.
11^{15} Uhr. Tiefe Tracheotomie.
11^{20} Uhr. 0,37 g Paraphenylendiamin per os.
12^{40} Uhr. Noch keinerlei Symptome.
12^{55} Uhr. 0,2 g $CaCl_2$ subkutan.
2^{35} Uhr. Noch keinerlei Symptome, Zunge nicht sichtbar.
3^{15} Uhr. (4 Stunden nach Paraphenylendiamineingabe) noch keinerlei Schwellungen.
3^{20} Uhr. Nochmals 0,2 g $CaCl_2$.
6^{00} Uhr. Nichts Besonderes.
6^{15} Uhr. 0,2 g $CaCl_2$.
8^{00} Uhr. Nichts Auffallendes. Tier sitzt wie ein normales in seinem Käfig.

28. IV. 1917 10^{00} Uhr früh. Tier sitzt ruhig; keine Kopf- oder Halsschwellung, kein Exophthalmus.

11^{30} Uhr. Das gleiche Bild.
12^{55} Uhr. Temperatur 38,3°. Im Harn Eiweiß und Zucker negativ.
6^{45} Uhr abends. Tier noch unverändert, ohne jede Schwellung. Nachts Exitus.

Sektion: Kopf und Hals ohne eine Spur Sulze; Zunge nicht geschwollen. Am Bauche, in der Nähe der Injektionsstelle, befindet sich aber eine große Schicht Sulze.

Versuch 56.

27. IV. 1917. Kaninchen, 1900 g Gewicht, erhält 2 mal 0,4 g $CaCl_2$ in 2 %iger Lösung subkutan um 3^{00} Uhr und um 8^{00} Uhr in das Unterhautzellgewebe des Bauches.

28. IV. 1917. Temperatur 389°. Im Harn Eiweiß und Zucker negativ.

10^{00} Uhr. 0,3 g $CaCl_2$ in 3 ccm H_2O gelöst subkutan.

10^{20} Uhr. Tiefe Tracheotomie.

10^{30} Uhr. 0,33 g Paraphenylendiamin per os.

12^{00} Uhr. Schwerstes, typisches Vergiftungsbild: starke Hals- und Kopfödeme, Zunge geschwollen, weit aus dem Maule. Unter den Injektionsstellen stark sulzige Massen im Unterhautzellgewebe.

Versuch 57.

30. IV. 1917. Kaninchen, 1500 g Gewicht, erhält 0,53 g $CaCl_2$ in 3 %iger Lösung innerhalb 8 Stunden in das subkutane Gewebe des Leibes.

1. V. 1917. Temperatur 38,6°. Im Harn Eiweiß und Zucker negativ.

11^{00} Uhr. 0,2 g $CaCl_2$ in 3 %iger Lösung nochmals subkutan.

11^{45} Uhr. Tiefe Tracheotomie.

12^{00} Uhr. 0,32 g Paraphenylendiamin per os.

2^{30} Uhr. Zunge zwischen den Zähnen.

3^{05} Uhr. Hals- und Kopfschwellung deutlich, Zunge weit aus dem Maule; nachts Exitus.

Wieder starke Sulze unter den Injektionsstellen.

Versuch 55 dieser Reihe zeigte eine scheinbare Beeinflussung der Paraphenylendiaminvergiftung durch die Chlorkalziumgaben; Versuch 56 und 57 sprechen aber dagegen. Bei Injektion dieser dünnen (1—3 %igen) Lösungen zeigten sich im Unterhautzellgewebe sulzig gequollene Stellen; es waren das die gleichen ödematösen Schwellungen, wie ich sie nach Natriumferricyanid erhalten hatte. Dort hatte ich aber mit stärkeren Lösungen (5—10 %igen) gearbeitet und eine gewisse Hemmung der Erscheinungen bekommen. Ich benutzte deshalb zu den nächsten $CaCl_2$-Versuchen auch 10 %ige Lösungen und erhielt folgende Resultate:

Versuch 58.

Kaninchen, 1400 g Gewicht, erhält 10^{30} Uhr, 12^{30} Uhr und 2^{30} Uhr je 10 ccm einer 10 %igen $CaCl_2$-Lösung subkutan.

2^{45} Uhr. Tracheotomie.

2^{55} Uhr. 0,31 g Paraphenylendiamin per os und vergleichsweise 2 Tropfen Ol. Sinapis ins rechte Auge.

Gegen 4^{30} Uhr Dyspnoe und Zittern des Tieres, aber weder Chemosis noch Halsschwellung, noch Zungenvergrößerung, noch Exophthalmus.

7[45] Uhr abends. Tier ist wieder ganz munter, zeigt keine Spur Schwellung am Hals oder Kopf, kein Exophthalmus, Zunge im Maule drin, nicht geschwollen, rechtes Auge nicht entzündet.

Über Nacht Exitus.

Sektion: Keine Spur Ödem am Halse oder Kopf, Zunge nicht geschwollen. Auf der rechten Hornhaut mäßige Trübung, sonst keine entzündlichen Erscheinungen.

Versuch 59.

17. V. 1917. Kaninchen, 1300 g Gewicht, erhält
10[30] Uhr 8 ccm 10 % iges $CaCl_2$ subkutan.
11[30] Uhr. 12 » » » »
1[00] Uhr. Tracheotomie.
1[05] Uhr. 0,29 g Paraphenylendiamin Kahlbaum per os.
1[08] Uhr. 4 ccm 10 % iges $CaCl_2$ subkutan.
7[30] Uhr abends. Noch keine typischen Symptome.

18. V. 1917 mittags 12[30] Uhr. Tier sitzt noch ruhig; keine Spur Ödem, Zunge ganz normal, keine Spur Exophthalmus.

12[35] Uhr wird das Tier zum Temperaturmessen einige Zeit hochgenommen, dadurch werden scheinbar Krämpfe ausgelöst, an denen das Tier 12[40] Uhr eingeht.

Sektion: Am Halse und Kopf kein Hauch Ödeme, Zunge klein, normal, kein Exophthalmus. An den Injektionsstellen sulziges Gewebe.

Versuch 60.

Kaninchen, 2300 g Gewicht, erhält
9[20] Uhr 10 ccm 10 % iges $CaCl_2$.
10[40] Uhr. 15 » » »
11[20] Uhr. 10 » » »
12[20] Uhr. 15 » » »
12[30] Uhr. Tracheotomie.
12[35] Uhr. 0,52 g Paraphenylendiamin.

Bis abends 9[00] Uhr Tier normal, keine Spur Ödeme zu sehen. Am folgenden Morgen gegen 7[30] Uhr Exitus.

Sektion: Zeigt nichts Typisches: keine Ödeme, keine Zungenschwellung, kein Exophthalmus.

Diese Versuche zeigten eindeutig, daß Chlorkalzium, in größeren Mengen gegeben, das Auftreten der Ödeme nach Paraphenylendiaminvergiftung verhindert. Es war die Frage, ob die 10 % ige Chlorkalziumlösung, ebenso wie die 10 % ige Natriumferricyanidlösung spezifisch oder nur als Derivans wirkt, indem sie durch die Bildung eines örtlichen Ödems an der Injektionsstelle das Auftreten desselben an Kopf und Hals verhindert. Allerdings war das schon deshalb unwahrscheinlich, weil eine 2 % ige $CaCl_2$-Lösung auch örtliches Ödem hervorruft und doch nicht die Schwellung nach Paraphenylendiamin hemmt. Ich habe, um noch einen weiteren Beweis in dieser Frage zu bringen, noch einige Versuche mit 10- und 20 % iger NaCl-Lösung gemacht.

Es wurde innerhalb 6 Stunden dreimal 1 g bzw. 2 g NaCl in 10 ccm H_2O gelöst, subkutan injiziert, das Tier dann tracheotomiert und ihm die entsprechenden Mengen Paraphenylendiamin per os gegegeben:

Die 10%ige Lösung beeinflußte die typischen Ödeme gar nicht, nach der 20%igen war einmal eine mäßige Hemmung vorhanden (die Ödeme traten erst 4 Stunden nach der Paraphenylendiamingabe und nur mäßig auf), dreimal auch nicht.

Man kann also eine spezifische Wirkung bei der 10%igen Chlorkalziumlösung, die verschiedene Male die Paraphenylendiaminwirkung völlig verhinderte, annehmen. Immerhin starben auch bei diesen Versuchen die Tiere — möglicherweise an den Folgen der Tracheotomie; mit Sicherheit ließ sich das zunächst noch nicht sagen.

Zwei weitere Versuche, von denen ich einen entsprechend Versuch 59, den zweiten entsprechend Versuch 60 anstellte, nur beide Male ohne Tracheotomie, ergaben, daß die Tiere nach 20 bzw. nach 24 Stunden ohne wesentliche dyspnoische Erscheinungen und ohne jede Spur von Ödem zugrunde gingen. Bei beiden Tieren zeigte sich in den letzten Stunden außer einer sehr niedrigen Temperatur eine starke Pulsverlangsamung, ein komatöser Zustand, Erscheinungen, die eventuell auf die großen Kalkdosen zurückzuführen sind.

Es gelang also mit großen Dosen Chlorkalzium, die Bildung von Ödemen völlig zu hemmen, auch die Tiere 24 Stunden am Leben zu erhalten, sie völlig zu entgiften gelang nicht.

5. Beeinflussung durch Atropin.

Zu den ersten Tastversuchen, die ich zur allgemeinen Orientierung in dieser Entgiftungsfrage unternahm, gehörten auch drei Atropinversuche. Ich hoffte hierdurch die Nervenendigungen in den Drüsen ruhigzustellen und somit jede Sekretion auf diesem Wege auszuschalten. Bei dieser Versuchsanordnung berücksichtige ich die schnelle Zersetzung des Atropins im Tierkörper.

Versuch 61.

Kaninchen, 1500 g Gewicht, erhält 10^{12} Uhr 0,65 g Paraphenylendiamin per os und sofort nachher 1 mg Atropin intravenös in die Ohren.

10^{30} Uhr. Salivation.

Da das Tier sehr unruhig ist, werden die folgenden Injektionen mittels einer in die linke Jugularis eingebundene Kanüle gegeben.

10^{52} Uhr. 0,002 g Atropin intravenös.
11^{25} Uhr. 0,002 » » »
1^{00} Uhr. 0,002 » » »
2^{30} Uhr. 0,002 » » »

Von jetzt ab keine Injektionen mehr. Bis 6 00 Uhr abends war nicht das geringste Ödem an dem Tiere zu bemerken; Zunge im Maule und nicht vergrößert. Am anderen Morgen ist Kopf und Hals stark geschwollen. Tier erhält jetzt nochmals 6 mg Atropin innerhalb 2 3/4 Stunden. Danach scheinen die Schwellungen kleiner zu werden. 5 Stunden später Exitus. Bei der Sektion waren die Ödeme nur sehr gering.

Versuch 62.

Kaninchen, 2100 g Gewicht, Temperatur 39,2°. Im Harn Eiweiß und Zucker negativ, erhält

11 30 Uhr tiefe Tracheotomie.
11 35 Uhr. 2 mg Atropin in die Ohrvene.
11 45 Uhr. 0,42 g Paraphenylendiamin per os.
12 15 Uhr. 2 mg Atropin intravenös.
12 50 Uhr. 2 » » »
1 20 Uhr. 2 » » »
1 45 Uhr. Zunge geschwollen, tritt aus dem Maule heraus.
1 50 Uhr. 2 mg Atropin intravenös.
2 20 Uhr. 4 » » »

Zunge weit aus dem Maule heraus, starke Ödeme an Hals und Kopf.

Versuch 63.

So vielversprechend der erste Versuch war, dieser zweite und ein dritter (Versuch 63), der ebenfalls wie Versuch 62 ausfiel, ließen vom Atropin nicht viel erhoffen. Ich habe deshalb erst nach Monaten die Atropinversuche nochmals aufgenommen, hauptsächlich durch die Erfahrungen Fleischmanns (36) veranlaßt, der fand, daß Kaninchen außerordentlich große Mengen Atropin vertragen können. Mit solchen Dosen habe ich dann die Tiere injiziert und kam hierdurch endlich zu einem völlig befriedigenden Resultat.

Versuch 64.

Kaninchen, 1500 g Gewicht, wird nicht tracheotomiert, erhält

12 30 Uhr 8 mg Atropin subkutan.
12 35 Uhr. 0,33 g Paraphenylendiamin per os.
12 50 Uhr. 1,2 cg Atropin subkutan.
1 25 Uhr. 1,2 » » »
2 00 Uhr. 1,2 » » »
2 30 Uhr. 1,2 » » »

Noch keinerlei auffallende Erscheinungen.

3 00 Uhr. 1,2 cg Atropin subkutan. Tier frißt noch!
3 40 Uhr. 1,2 » » » Tier noch ganz munter, wie ein normales.

Die Atropininjektionen werden bis 7 00 Uhr abends fortgesetzt.

8 00 Uhr. Tier munter, ohne jede Spur Ödeme.

Am anderen Mittag 1 00 Uhr Tier ebenfalls noch ganz munter, frißt noch, zeigt nicht die geringste Spur Ödeme.

Versuch 65.

Kaninchen, 1900 g Gewicht, erhält halbstündlich 0,016 g Atropin, 11 25 Uhr zum ersten Male.

11 30 Uhr. Tracheotomie.

11 45 Uhr. 0,42 g Paraphenylendiamin.

11 55 Uhr. Atropin 1,6 cg usw. halbstündlich bis 7 00 Uhr abends.

40 Stunden nach der Paraphenylengabe war noch nirgends eine Schwellung zu sehen. Tier starb dann an Pneumonie infolge der Tracheotomie.

Versuch 66.

Kaninchen, 2100 g Gewicht, erhält

12 00 Uhr 2 cg Atropin subkutan.

12 10 Uhr. 0,47 g Paraphenylendiamin ohne Tracheotomie.

12 30 Uhr. 2 cg Atropin subkutan und dieses halbstündlich weiter bis abends 7 00 Uhr.

Tier hat keine Spur Ödeme bekommen; frißt am selben Tage weiter und bleibt dauernd ganz munter.

Versuch 67.

Zwei Kaninchen, 1600 und 1500 g Gewicht, erhalten ohne Tracheotomie 0,36 bzw. 0,33 g Paraphenylendiamin; 1/2 Stunde vorher bekam jedes 2 cg Atropin und 1/2 stündlich nachher ebenfalls jedes 2 cg Atropin subkutan 8 Stunden lang.

Nach 24 Stunden sind beide Tiere ganz frisch, ohne jede Spur Ödeme und fressen.

Nun erhält das erste (1600 g) nochmals 0,36 g, das zweite (1500 g) nochmals 0,33 g Paraphenylendiamin, das erste außerdem wieder 1/2 stündlich 2 cg Atropin subkutan (8 Stunden lang), das zweite kein Atropin.

Am Abend ist das zweite am Hals und Kopf außerordentlich dick geschwollen, das erste, zweimal mit Atropin behandelte, zeigt keine Spur Ödeme, ist munter und frißt.

Versuch 68.

Kaninchen, 1600 und 1900 g Gewicht, erhalten während 8 Stunden 1/2 stündlich 2 cg Atropin subkutan. Nach der ersten Injektion bekommt das erste 0,36 g, das letzte 0,42 g Paraphenylendiamin per os, nach 4 Stunden beide 2 Tropfen Senföl ins rechte Auge.

Nach 24 Stunden fressen die Tiere noch, waren dauernd ganz munter und dauernd ohne jede Spur Ödeme. Die Hornhäute der rechten Augen zeigen nur eine geringe Trübung.

Versuch 69.

Zwei Kaninchen, à 1800 g Gewicht, hatten vor 18 Tagen je 0,4 g Paraphenylendiamin per os bekommen und waren durch reichlich Atropin entgiftet worden. Sie haben diese letzten 18 Tage gefressen und waren sehr munter. Heute bekommt das eine nochmals Paraphenylendiamin 0,4 g und 1/2 stündlich 2 cg Atropin, das andere nur Paraphenylendiamin.

Bei dem durch Atropin geschützten bleiben die Ödeme völlig weg, bei dem anderen treten sie prompt nach 2 1/2 Stunden stark auf.

Versuch 70.

Kaninchen, 1500 und 1800 g Gewicht, erhalten $^3/_4$ stündlich die gewöhnliche Dosis Paraphenylen per os, kurz zuvor die erste Spritze Atropin und dann $^1/_2$ stündlich weiter Atropin, jedesmal 2 cg subkutan. Es wird versuchsweise nur bis 4^{15} Uhr Atropin gegeben. Tracheotomie wird nicht gemacht. Bis 9^{30} Uhr abends zeigen beide Tiere keinerlei Schwellung. Am anderen Morgen 8^{30} Uhr ist das größere Tier (1800 g) am Halse etwas geschwollen; Zunge ist zwischen den Zähnen sichtbar. Es erhält jetzt 2 cg Atropin $^1/_2$ stündlich weiter bis 3^{00} Uhr nachmittags. Das kleinere Tier (1500 g) zeigte 8^{30} Uhr noch nichts; bekam deshalb auch kein Atropin. Erst gegen 12 Uhr tritt am Halse mäßige, aber deutliche Schwellung auf und die Zunge ist zu sehen. Es bekommt jetzt auch bis abends 6^{00} Uhr $^1/_2$ stündlich 2 cg Atropin subkutan. Abends gegen 7^{00} Uhr sind beide Tiere völlig ödemfrei; beide Zungen nicht mehr sichtbar. An den darauffolgenden Tagen sind beide Tiere völlig normal und fressen gut.

Aus diesen Versuchen ergibt sich der Schluß, daß Atropin in starken Dosen die Paraphenylendiaminintoxikation beim Kaninchen nicht nur zu hemmen, sondern ganz aufzuheben vermag. Versuche, wie die unter 69 geschilderten, in denen dasselbe, schon einmal mit Paraphenylendiamin vergiftete Tier durch Atropin völlig entgiftet wurde, dann 18 Tage gesund weiter lebte, zum 2. Male mit Paraphenylendiamin ohne das schützende Atropin vergiftet, nun unter den typischen Vergiftungserscheinungen zugrunde ging, beweisen, daß diese Atropinwirkung eine komplette Entgiftung darstellt. Es ist wichtig, daß man genügend große Dosen Atropin gibt, da z. B. bei Grenzdosen die Ödeme, wenn auch verspätet, doch noch auftreten. Und gerade die Notwendigkeit dieser großen Gaben macht es fraglich, ob bei anderen, Atropin nur in kleinen Dosen vertragenden Tieren und beim Menschen eine Atropinentgiftung der Paraphenylenintoxikation erzielt werden kann. Diese prompte Atropinwirkung beim Kaninchen ist aber theoretisch von wesentlichem Interesse; auch sie lenkt, wie die Froschversuche, die Antwort auf die Frage über den Angriffspunkt des Paraphenylendiamins unwillkürlich auf die Peripherie.

D. Zusammenfassung.

Zusammenfassend möchte ich folgendes über meine Versuche sagen:

Die Wirkung des Paraphenylendiamins beim Frosch äußert sich zunächst in einer narkoseähnlichen Lähmung, der später ein fibrilläres und stoßweises Muskelzucken der gesamten Körpermuskulatur folgt. Dieses fibrilläre Zucken ähnelt dem der Phenolvergiftung und hört ebenso wie dieses nach Durchtrennung der Medulla oblongata sofort

auf. Der dritte und letzte Teil der Vergiftung ist die Muskelstarre. Diese löst sich nicht wieder, sondern das Tier kommt in Form der Starre ad exitum. Die erste Phase der Vergiftung tritt nicht sofort nach Eingabe des Giftes auf, sondern ungefähr erst nach 15 Minuten; während dieser Zeit scheint eine Oxydationsform des Paraphenylendiamins, vielleicht das Chinondiimin, vom Organismus gebildet zu werden. Auf das isolierte Herz wirkt Paraphenylendiamin nur wenig ein, die Gefäße werden am isolierten Präparat kontrahiert; Ischiadikusdurchschneidung mit folgender allgemeiner Paraphenylendiaminvergiftung ruft an der nervdurchschnittenen Extremität viel früher Starre und Steifigkeit hervor als an den übrigen. Die Erklärung dieses Phänomens ist in einer der Ischiadikusdurchschneidung folgenden Hyperämie und der hierdurch ermöglichten leichten Oxydation des Paraphenylendiamin zu suchen.

Der Angriffspunkt des oxydierten Paraphenylendiamins (s. Versuch 18) ist die Peripherie; es greift noch peripherer an als Kurare, wahrscheinlich am Muskel selbst.

Meine Kaninchenversuche lehrten folgendes:

Der Blutdruck wird vom Paraphenylendiamin nicht beeinflußt, die Atmung dagegen beschleunigt. Das Blutbild wurde durch das Diamin nicht wesentlich verändert, der Fibringehalt des Blutes in mäßiger Menge vermehrt. Parenteral gegebene Substanzen gehen in die Ödemflüssigkeit über. Eine am Hinterbein angelegte Operationswunde vermag nicht derivierend auf die Kopf- und Halsödeme zu wirken. Die Durchschneidung eines N. ischiadicus und peroneus beim Kaninchen ruft nach Paraphenylendiamin keine Starre der zugehörigen Extremität hervor.

Entgiftungsversuche mit reduzierenden und innersekretorischen Mitteln beeinflußten die Intoxikation in keiner Weise. Die Degeneration des Sympathikus führte ebenfalls zu keinem günstigen Resultat, die Degeneration des N. lingualis zu einem Teilerfolg. Nach dem Absterben dieses Zungennerven traten keine Zungenschwellungen bei den vergifteten Tieren auf, während sie nach Degenerierung der Nervi hypoglossi und glossopharyngei stets einsetzten.

Eine gewisse Hemmung der Ödembildung wurde durch 10%ige Natriumferricyanidlösung, also durch ein oxydierendes Agens, erzielt, allerdings kamen die Tiere sehr früh dabei ad exitum. Ebenfalls vollkommen unterdrückt wurden die Ödeme durch 10%ige $CaCl_2$-Injektionen, hier konnten die Tiere bis 24 Stunden nach der Eingabe des Diamins am Leben erhalten werden, dann gingen sie auch ein.

Einen vollen Erfolg brachten erst die Versuche mit großen Dosen Atropin. Hierbei gelang es, Tiere völlig vor der Vergiftung zu bewahren, dann noch mehrere Wochen gesund zu erhalten und nach der dann folgenden zweiten Intoxikation sie wieder entweder durch Atropin zum zweiten Male zu entgiften oder ohne dasselbe unter den typischen Paraphenylendiaminsymptomen zugrunde gehen zu lassen. Man kann auf diese Weise eine Vergiftung der Tiere dauernd verhüten.

Ergebnisse von Versuchen mit verschiedenen anderen einschlägigen aromatischen Diaminen werden an anderer Stelle veröffentlicht werden.

Literatur.

1. J. Pohl, Arch. f. exp. Path. u. Ther. Bd. 41, S. 97. — 2. Stadelmann, Ebenda Bd. 14, S. 231 u. 422; Bd. 23, S. 427. — 3. Naunyn und Minkowski, Ebenda Bd. 21, S. 30. — 4. Kobert, Fortschritte der Medizin 1890, Nr. 7. — 5. Dubois und Vignon, Compt. rendues 107, S. 533—535. — 6. Puppe, Viertelj.-Schr. f. gerichtl. Mediz. Bd. 12, S. 116, 1896. — 7. Grunert, Bericht über die XXX. ophth. Vers. zu Heidelberg 1903. — 8. Erdmann und Vahlen, Arch. f. exp. Path. u. Ther. Bd. 53, S. 401, 1905. — 9. Matsumoto, Über die Giftwirkung des Paraphenylendiamins, Dissertation Würzburg 1901. — 10. Pollak, Wien. kl. Wochenschr. 1900, Nr. 31; Inneres Zentralbl. 1900, N 38. — 11. Erdmann, Ztschr. f. angewandte Chemie 1895, S. 328 und 1905, Hft. 35. — 12. v. Eiselsberg, Pflügers Arch. f. Physiol. Bd. 24, S. 229, 1881. — 13. v. Gendre, Ebenda Bd. 35, S. 45, 1884. — 14. v. Fürth und Lenk, Wien. kl. Wochenschr. Bd. 24. — 15. de Boer, Ztschr. f. Biologie Bd. 65, S. 306. — 16. Kerry und Rost, Ztschr. f. exp. Path. u. Ther. Bd. 39, S. 144. — 17. Knud Secher, Arch. f. exp. Path. u. Ther. Bd. 77, S. 102. — 18. Meyer und Gottlieb, Experimentelle Pharmakologie. — 19. Reye, Straßburger Dissertation 1898. — 20. Moll, Die blutstillende Wirkung der Gelatine. Wien. kl. Wochenschr. 1903, Nr. 44. — 21. Anten, Arch. f. exp. Path. u. Ther. Bd. 48, S. 331. — 22. Laewen, Ebenda Bd. 51, S. 415. — 23. Trendelenburg, Ebenda Bd. 63, S. 161. — 24. Nagl, Handbuch der Physiologie. — 25. Dziedzul, Nagels Handbuch der Physiol. Bd. 1, S. 292. — 26. Bandrowski, Ber. d. chem. Gesellschaft Bd. 27, S. 481. — 27. E. Erdmann, Ebenda Bd. 37, S. 2906. — 28. Lassar-Cohn, Arbeitsmethoden für organisch-chemische Laboratorien. — 29. Eppinger, Zur Pathologie und Therapie des menschlichen Odems. — 30. Pohl, Therap. Monatshefte 1912, S. 874 und Winternitz, Arch. f. exp. Path. u. Ther. Bd. 46, S. 16. — 31. Bruce, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 63, S. 424. — 32. Wiechowski und Starkenstein, Münch. med. Wochenschr. Nr. 2, 1913. — 32. Luithlen, Wien. kl. Wochenschr. 1911, Nr. 20. — 34. Chiari und Januschke, Ebenda 1913, Nr. 22. — 35. Leo, Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 1. — 36. Fleischmann, Arch. f. exp. Path. u. Ther. Bd. 62, S. 520. — 37. Walko, Archives internationales de Pharmacodynamie 1898, Bd. VI, Hft. 3 und 4. — 38. Joannovics und E. P. Pick, Ztschr. f. exp. Path. u. Ther. Bd. 7, S. 185, 1912. — 39. Hinsberg und Treupel, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 33, S. 225.

X.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Freiburg i. Br.

Über die Resistenz der Ratten gegen k-Strophanthin.

Von

Walther Straub.

Die bekannte Resistenz der Ratten gegen Strophanthin ist in letzter Zeit von J. A. Gunn[1]) genauer untersucht worden. Gunn arbeitete mit einem nicht näher definierten wässerigen Extrakt aus ebenfalls nicht namhaft gemachten Strophanthussamen, der bei subkutaner Injektion an Ratten sich etwa 30mal weniger wirksam erwies als an Kaninchen. Da das ausgeschnittene Herz, an einem nur mit Ringerlösung gespeisten künstlichen Kreislauf arbeitend, sich ebenfalls als etwa in der gleichen Größenordnung weniger empfindlich gegen Strophanthin erwies als unter denselben Bedingungen das Kaninchenherz, schloß er, daß die Resistenz der Ratte gegen Strophanthin auf einer angeborenen relativen Unempfindlichkeit des Herzens gegen das fragliche Gift beruht.

In das gleiche Erscheinungsgebiet dürfte ohne Zweifel die kürzlich von Gottlieb[2]) festgestellte Resistenz der weißen Maus gegen Digitalissubstanzen gehören. Gottlieb fand diese Tiere etwa 25fach weniger empfindlich gegen Digitalissubstanzen als den Frosch, also ungefähr dieselben Unterschiede, wie Gunn zwischen Ratte und Kaninchen. Da Gottlieb seine Befunde an der Maus zu prinzipiell wichtigen Schlüssen über die Giftverteilung bei der Wirkung überhaupt heranzog, aber schon eine spezifische Resistenz des Herzens

---

1) J. A. Gunn, The congenital Tolerance of the Rat to Strophanthus. Journ. of Pharmacology and Experimental Therapeutics Bd. IV, S. 225, 1913.

2) R. Gottlieb, Über die Aufnahme der Digitalissubstanzen in die Gewebe. Dieses Archiv Bd. 82, 1917.

gegen Digitalis, wie sie Gunn behauptete, die Ergebnisse an der Maus als einen vielleicht nicht verallgemeinerbaren Spezialfall stempeln könnte, schien eine neuerliche Aufnahme messender Verteilungversuche wünschenswert.

Die Kleinheit seines Versuchstieres zwang Gottlieb, die Messung des Glykosidgehaltes im Blut an ausgeschnitten Froschherzen vorzunehmen und erlaubte ihm auch nicht, das Glykosid auf chemischem Wege von den anderen Bestandteilen abzutrennen.

Anmerkung. Außerdem wurde nur die Wirksamkeit des Blutserums der Mäuse gemessen und der Zentrifugier- bzw. Gerinnungsrückstand des Blutes vernachlässigt. Unter der wohl stillschweigend gemachten Voraussetzung, daß Mäuse sich wie die üblichen Versuchstiere verhalten, wäre dagegen nicht viel einzuwenden [1]), wenn aber eine besondere Resistenz der Versuchstiere besteht, müßte meines Erachtens der Möglichkeit nachgegangen werden, ob so durch osmotisches Einpressen in die Körperchen nicht doch Verluste entstehen.

Um die Schwierigkeiten der Arbeitsweise an der Maus zu umgehen, habe ich Verteilungsversuche an der viel größeren und ebenfalls digitalisresistenten weißen Ratte angestellt.

Messende Versuche über die Giftverteilung bei der Wirkung sind bisher meist mit alleiniger physiologischer Auswertung von wässerigen Organextrakten bzw. von Blut angestellt worden und haben zu nicht immer befriedigenden Ergebnissen geführt. Dasselbe gilt auch für das andere Extrem der Bearbeitung, nämlich die rein-analytische Abscheidung [2]).

Ich habe deshalb die Gesichtspunkte, die mich bei der Aufarbeitung des Digitalisblattes leiteten (Dieses Archiv Bd. 80, S. 52, 1916) auch auf das vorliegende Problem übertragen, d. h. das zu suchende Glykosid mit einem geeigneten Lösungsmittel aus dem toten Organ möglichst rein abgetrennt und diesen Extrakt physiologisch ausgewertet.

Da die tödliche Dosis von k-Strophanthin Böhringer für die weiße Ratte bei intravenöser Injektion 0,000013 g pro Gramm, für den Frosch bei Lymphsackinjektion aber 0,00000067 g ist, war a priori zu er-

1) Allerdings hat Clark (Factors determining tolerance of Glycosides of the Digitalis Series, Journ. Pharmacol. and experim. Therapeutics Bd. 4, S. 406, 1912) gefunden, daß beim Frosch größere Mengen Strophanthin in den Blutkörperchen als im Serum im Gleichgewicht sind.

2) So konnten zwar Cloetta und Fischer (Dieses Archiv Bd. 54, 1906) aus 10 Herzen von Ratten, die mit Digitoxin behandelt waren, eine Abscheidung bekommen, die positive Kellersche Reaktion gab, aber die Kellersche Reaktion ist eben doch nur eine Digitoxosereaktion u. a. m.

warten, daß meßbare Mengen aus den Organen der vergifteten Ratten abgeschieden werden können.

Über alles die Arbeitsmethoden betreffende berichte ich im experimentellen Teil.

I. Fast tödliche Vergiftung mit k-Strophanthin.

A. Ratte von 179 g Gewicht bekommt intravenös in die frei präparierte Vena jugularis 0,002 g Strophanthin = 0,000011 g pro Gramm Tier im Laufe 1 Minute injiziert. Das Tier ist schwer vergiftet, wird nach 1 Stunde durch Halsschnitt getötet. Nach Kontrollversuchen würde die Vergiftung überstanden worden sein, sie ist aber der höchste ertragbare Grad von Strophanthinwirkung.

Nach der zeitlosen Meßmethode sind 0,002 g Strophanthin = 2960 Froschdosen (F.-D.).

Wiedergefunden wurden

a) in 5,5 g Blut 102 F.-D., daraus berechnet für Gesamtblut	=	250 F.-D.
b) in der ganzen Leber	<	50 »
c) im gesamten Dünndarm	=	165 »
d) im Herzen	=	0 »
e) im Magen mit Inhalt	=	0 »
f) in 3,8 g Skelettmuskel	=	0 »
	zusammen	465 F.-D.

Harn war während der Versuchsdauer nicht in meßbarer Menge sezerniert worden. Es sind also von 2960 F.-D. = 0,002 g wiedergefunden worden etwa 450 F.-D. = 0,0003 g oder 15,2 %.

B. Ratte von 116 g Gewicht bekommt 0,0016 g Strophanthin = 0,000013 g pro Gramm Tier. Wird nach 2 Stunden getötet. Angewandt 2370 F.-D.

Wiedergefunden

a) in 3,4 g Blut . . . . Ø F.-D.
b) in der gesamten Leber 65 »

II. Tödliche Vergiftung.

Ratte von 205 g bekommt in gleicher Weise 0,004 g Strophanthin = 0,000019 g pro Gramm Tier. Stirbt nach 15 Minuten.

Angewandte Menge 5920 F.-D.

Wiedergefunden wurden

1. in 6,0 g Blut 430 F.-D., daraus berechnet für Gesamtblut 1106 F.-D.
2. in der ganzen Leber . . . . 260 »

Die Versuche haben also zunächst zu dem Ergebnis geführt, daß das intravenös injizierte Strophanthin unter beiden Umständen der tödlichen und der nicht tödlichen Vergiftung sehr rasch aus dem Blute verschwindet. Darin decken sie sich vollkommen mit den Ergebnissen Gottliebs an der Maus. Gottlieb sieht das Defizit als »in die Gewebe aufgenommen« an, seine Untersuchung erlaubt aber nicht — wegen der Kleinheit der Tiere und der Unmöglichkeit, Organextrakte am ausgeschnittenen Herzen des Frosches auf Digitalisgehalt zu messen — das Defizit in den »Geweben« zu suchen. Nach meinen Messungen steckt aber auch in den Geweben nur eine ganz verschwindende Menge des verwandten Giftes. Nur 1 Stunde nach Vergiftung enthält die Leber meßbare Mengen, und selbst bei überschüssigen und rasch tödlichen Dosen (II) enthält dieses Organ so wenig Glykosid, daß es als nennenswerter Stapelplatz für Strophanthin nicht in Frage kommt.

Ausscheidung in den Darm.

Eine nennenswerte Ausscheidung in den Darm würde geeignet sein, das Defizit zu decken, das bei der Messung der Verteilung im sonstigen Organismus bleibt.

Im gesamten Dünndarm samt Inhalt wurden bei nicht tödlicher Vergiftung gefunden:

Vergiftung mit	Ausscheidung	Verweildauer des Giftes im Tier
1. 0,0000111 g pro Gramm Tier	165 F.-D. = 14,8 %	1 Stunde
2. 0,0000098 » » » »	314 » = 10,6 »	3 Stunden
3. 0,000069 » » » »	Ø » = Ø »	6 »

Bei 2. wurden auch der Magen und der Dickdarm samt Inhalt untersucht. Beide waren giftleer.

Es findet also eine meßbare Ausscheidung in den Dünndarm statt, sie ist aber von nur geringem Umfange und nicht geeignet, das Defizit zu decken. Die Ausscheidung ist am größten bei großen Dosen und kurzer Verweildauer, von kleinen Dosen wurde trotz großer Verweildauer nichts im Dünndarm aufgefunden. Nach F. Johannessohn (Dieses Archiv 1914, S. 83) ist die H- und OH-Ionenkonzentration des Magens und Darms an sich geeignet, k-Strophanthin zu zerstören. (Die von Holste behauptete Wirksamkeit der Verdauungsfermente ist durch Johannessohn widerlegt.) Trotzdem glaube ich nicht, daß die Verluste durch Darmausscheidung und Zerstörung im Darm entstehen, denn sie sind ja schon da, wenn (Versuch 2) bei kurzer Versuchsdauer eine meßbare Ausscheidung in den Dünndarm stattgefunden hat. Es bleibt wohl nur die Annahme, daß die Ausscheidung

in den Dünndarm die Folge gewissermaßen eines Überlaufens aus dem Blut in dieses Organ darstellt.

Die Angaben Hatchers (Americ. Journ. of Physiol. Bd. 23, S. 303, 1908), der bei Ratten im Laufe von 24 Stunden 66% des verwandten Strophanthins gefunden haben will, kann ich demnach nicht bestätigen, allerdings hat Hatcher subkutane Injektionen von Strophanthin verwandt.

Da nach Abzug der von mir gemessenen Organe nicht mehr viel »Gewebe« in Frage kommt, das Glykosid enthalten könnte, muß man annehmen, daß die Hauptmenge des Strophanthins im Rattenorganismus zu unwirksamen Verbindungen verändert wird[1]).

Ursache des Verschwindens des Strophanthins.

Die Veranlassung des Defizits in der Wiederaufsuchung des Strophanthins in der Ratte kann nicht an Analysenfehlern liegen. Bei der Prüfung meines Verfahrens fand ich, daß Strophanthin aus Kaninchenblut und Kaninchenleber (Experimenteller Teil 6) quantitativ wiedergewonnen werden kann. Als ich jedoch mit dem gleichen analytischen Verfahren in vitro, dem Rattenblut und der Leber (Experimenteller Teil 7) zugesetztes Strophanthin wieder suchte, fand ich bestenfalles nur einige 50—60% der angewandten Mengen wieder. Es geht also auch extra corpus das Strophanthin im Blute zugrunde, und zwar in einem recht hohen Prozentsatz. Das gleiche Ergebnis hatten Versuche mit Mischungen von Rattenserum und Strophanthin (Experimenteller Teil 10). Da schon Oppenheimer[2]) nachgewiesen hat, daß die Digitaliskörper von defibriniertem Blute des Rindes nicht im mindesten verändert werden, lag es nahe an einen Einfluß des unveränderten Blutes allein zu denken, und zwar zunächst an eine Fermentwirkung (Experimenteller Teil 8). Setzt man dem aus der Arterie entnommenen Rattenblut erst Blausäure zu und dann das Strophanthin, so hat man keinen Verlust bei der Messung des Giftgehaltes, das gleiche gilt für die Leber. Wenn schon das Verhalten der Blausäure die fermentative Strophanthinzersetzung andeutet, so erhält die Hypothese einen höheren Grad von Wahrscheinlichkeit, durch die nun vorgenommen Versuche die Ursache der Zersetzung zu isolieren.

---

1) Die bloße Verseifung zu Strophanthidin und Zucker würde dazu nicht genügen, denn das Strophanthidin ist noch wirksam (Gröber, Dieses Archiv Bd. 72, S. 317, 1913) und würde bei meinem Extraktionsverfahren in die Extrakte eingegangen und gemessen sein.

2) Biochem. Zeitschrift Bd. 55, S. 135, 1913.

Es gelingt, aus rasch getrocknetem Rattenblut mit reinem Glyzerin einen Extrakt (Experimenteller Teil 9) zu gewinnen, der, noch in einiger Verdünnung einer reinwässerigen Strophanthinlösung zugesetzt, deren Titer um 40—50 % verschlechtert, und auch in dieser Versuchsanordnung wirkt Blausäure hemmend.

Über die Art der vermutlich fermentativen Strophanthinzersetzung kann ich noch nicht abschließend urteilen. Da oxydierende Fermente allgemein im Blute fehlen, während hydrolytische vorhanden sind, zudem die Glykoside einer hydrolytischen Spaltung zugänglich sind, ist es das Nächstliegende an diese Art von Ferment zu denken. Bei der reinen hydrolytischen Spaltung des Strophanthins müßte neben einem komplizierten Zucker das Genin Strophanthidin auftreten. Dieses Genin ist in Wasser recht schwer löslich und etwa nur ein Drittel so stark wirksam wie Strophanthin. Die Wirkung selbst läßt wie bei allen Geninen von Digitalisglykosiden bei der Prüfung am Frosch jeweils sehr lange auf sich warten, ohne indessen bei der Titrierung unscharf zu sein. Bei der Herstellung der Extrakte aus strophanthinhaltigem Rattenblut habe ich beobachtet, daß man nur über absoluten Alkohol alles Wirksame aus dem Blute herausholen kann, daß der kaum gefärbte absolut-alkoholische Auszug beim Verdünnen mit Wasser nach einiger Zeit sich trübt, daß die Wirkung am Frosch sich langsam einstellt und die mir aus früheren Untersuchungen wohlbekannten Nebenerscheinungen zeigt. Die chemische Isolierung des sonst gut krystallierenden Genins gelang mir indessen nicht.

Ich halte es gleichwohl für recht wahrscheinlich, daß die Fermentspaltung des Strophanthins im Rattenblut eine jedenfalls zunächst hydrolytische ist und über die Geninabspaltung geht.

Die Versuche in vitro, sowohl die mit dem unveränderten Rattenblut, wie auch die mit dem Glyzerinextrakt desselben, ergeben einen Wirksamkeitsverlust von etwa 30 %. Inwieweit dieser Verlust an dem endlich beobachteten Defizit an Strophanthin im ganzen Tier beteiligt ist, läßt sich rechnerisch nicht ermitteln. Wenn auch das vermutliche Ferment in vitro nur zu einem Gleichgewicht führt, bei dem noch der größere Anteil des Strophanthins unverändert bleibt, so ist doch anzunehmen, daß in vivo unter der gleichen Ursache ein viel größerer Verlust eintreten kann, sofern dafür gesorgt ist, daß der gespaltene Anteil immer wieder entfernt, das Gleichgewicht also fortwährend gestört wird, unter diesen Umständen könnte endlich das gesamte Strophanthin analytisch verschwinden, trotz geringer Wirksamkeit des spaltenden »Fermentes«. Indessen ist an diese Deutung des Defizits doch nicht zu denken, denn das Spaltprodukt Strophanthidin ist nicht

unwirksam, sondern nur etwa ein Drittel so wirksam wie Strophanthin. Bei dem gewählten Isolierungsverfahren hätte das Spaltprodukt zudem in den Extrakt eingehen müssen.

Da das am überlebenden ganzen Tiere gebliebene Defizit jedenfalls viel größer ist wie ein Drittel der injizierten Menge Strophanthin, muß angenommen werden, daß nach der durch das vermutliche Ferment eingeleiteten Spaltung noch ein weiterer tiefer gehender Prozeß einsetzt, der das Strophanthidin zu tieferen, unwirksamen Abbauprodukten verändert. Das ist nicht unwahrscheinlich, denn wie ich (Biochem. Zeitschrift Bd. 75, S. 132, 1916) gezeigt habe, sind die von Windaus und Hermanns (Ber. d. d. chem. Gesellsch. Bd. 48, S. 979 und 991, 1915) dargestellten weiteren Abbauprodukte des Strophanthidins kaum mehr wirksam.

Die Feststellung der strophanthinzerstörenden Eigenschaft des Rattenblutes ist an sich nicht geeignet, die Resistenz der Tiere zu erklären. Nähme man eine normale Empfindlichkeit des Rattenherzens gegen Strophanthin an, so könnte dieses Organ bei der enormen Größe der ertragbaren Dosen doch wohl seinen Bedarf zu einer tödlichen Vergiftung decken. Die nicht zu bezweifelnde Feststellung Gunns (a. a. O.), daß das Herz selbst eine spezifische Gewebsimmunität gegen Strophanthin besitzt, ist für die Erklärung der Resistenz der ganzen Tiere wahrscheinlich wichtiger. Offen muß es noch bleiben, ob nicht vielleicht diese Herzresistenz auf der gleichen Ursache einer fermentativen Strophanthinspaltung und weiteren Zerstörung beruhen könnte.

Bis zum Beweis des Gegenteils ist man wohl berechtigt anzunehmen, daß bei Ratte und Maus, den gleich resistenten Tieren nächster Verwandtschaft, die gleichen Bedingungen der Giftverteilung bestehen. Gottliebs Ergebnisse bezüglich des Verschwindens des Giftes aus dem Blute der Maus sind bei der Ratte völlig bestätigt worden. Seine Schlußfolgerung aber, daß das Gift in die »Gewebe verschwindet, wird von meinen Messungen nicht unterstützt. Diese weisen einer Zersetzung im Blute die primäre Ursache des Verschwindens des Giftes aus dem Blute zu. Aus diesem Grunde kann ich mich auch nicht entschließen, einer sonstigen Gewebsaffinität eine Bedeutung im Mechanismus der Strophanthinvergiftung bei Ratte und Maus zukommen zu lassen. Überhaupt aber glaube ich, daß Versuche an den Tieren mit digitalisresistentem Herzmuskel auf Verhältnisse an normal empfindlichen anderen Tieren oder gar auf die menschliche Therapie nicht übertragen werden sollen.

Es ist kaum anzunehmen, daß die Strophanthinzerstörung das alleinige Vorrecht des Rattenblutes sein sollte, vielmehr nicht unwahr-

scheinlich, daß Reste oder Anfänge dieser Fähigkeit auch bei anderen Tieren vorhanden sind, die besonders für die neuzeitlich so viel geübten intravenösen Injektionen von Digitalisstoffen am Menschen von Bedeutung sein könnten.

Experimenteller Teil.

1. Das verwandte k-Strophanthin stammte von C. F. Böhringer (Mannheim). Seine Lösungen wurden immer frisch hergestellt. Der Titer war, mehrmals im Laufe der Untersuchung kontrolliert und nach der zeitlosen Methode gemessen, 0,000 000 675 g pro Gramm Frosch, 0,001 g Strophanthin also = 1480 F.-D.

2. Zur Injektion wurden die Ratten mit Äther leicht narkotisiert, die Vena jugularis freigelegt und das Gift in meistens 0,5 ccm Volum langsam injiziert. Die anfangs geübte Injektion in die Schwanzvene wurde als unsicher verlassen. Der Strophanthintiter für Ratten ist 0,000 013 g pro Gramm Tier (Dosis letalis minima).

3. Haltbarkeit der k-Strophanthinlösungen. Da in der Literatur Angaben vorliegen über Zersetzlichkeit von k-Strophanthinlösungen in Ampullen, wurde die Haltbarkeit desselben in denjenigen Lösungsmitteln und Prozeduren, die bei dem Ermittlungsverfahren nötig sind, untersucht:

a) in destilliertem Wasser. 0,001 g Strophanthin in 10,0 ccm destilliertem Wasser im Erlenmeyerkolben 6 Stunden auf 78° erwärmt. Titer 0,000 0007. Weitere 48 Stunden ebenso behandelt: 0,000 000 75. Bleibt nunmehr 8 Tage bei Zimmertemperatur stehen. Titer endlich = 0,000 0007;

b) in 10 %iger Glyzerinlösung, wie oben bei destilliertem Wasser;

c) in absolutem Alkohol. 48 Stunden bei 78° im zugeschmolzenen Glasrohr erwärmt. Keine Titerveränderung. Ebensowenig, wenn 0,001 g im Soxhletapparat 48 Stunden behandelt werden.

4. Extraktionen. 0,002 g Strophanthin, in 1,0 ccm Wasser gelöst, werden auf aschefreies Filter gegossen und an der Luft getrocknet, das Filter dann im Soxhletapparat 24 Stunden mit absolutem Alkohol extrahiert. Angewandt 2960 F.-D., gefunden 1170 F.-D., also Verlust 1790 F.-D. oder etwa 60 %. Danach wurde das Filtrierpapier mit destilliertem Wasser extrahiert, ohne daß dadurch das Defizit gedeckt worden wäre. Ich habe deshalb die zu untersuchenden Organe unzerkleinert sehr rasch über Schwefelsäure im hohen Vakuum getrocknet und erst dann gepulvert und weiter durch Extraktion verarbeitet.

5. Eine Lösung von 0,002 g Strophanthin in 2,0 ccm Wasser wird mit 10,0 ccm Petroläther (Fraktion 50—80°) geschüttelt: keine Titeränderung des wässerigen Anteils. Die Petrolätherbehandlung zur Entfettung der Organe ist also statthaft.

6. Versuche mit Kaninchenblut und zugesetztem Strophanthin. Blut aus der Carotis des Tieres entnommen und jeweils in 1,0 ccm Strophanthinlösung aufgefangen, gut durchgemischt und sofort unter die Luftpumpe gebracht, bis lebhaftes Schäumen auftrat, dann weiterhin im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet. Die Trocknung ist in etwa 12 Stunden beendet. Der Blutkuchen wird dann in der Reibschale staub-

fein zerrieben, das Pulver erst mit Petroläther einige Stunden entfettet, Petroläther verjagt und nun mit Strophanthinlösungsmitteln behandelt.

a) 7,7 g Blut + 0,002 g Strophanthin	= 2960	F.-D.
24 Stunden Extraktion im Soxhlet liefert	1000	»
Nachfolgende Mazeration mit Wasser . .	373	»
Fernere mit 70 % igem Alkohol noch .	732	»
zusammen	2105	F.-D.

Es fehlen 855 F.-D. = 29 %.

b) 13,6 g Blut + 0,004 g Strophanthin	= 5920	F.-D.
16 Stunden lang geschüttelt liefert	405	»
Dann 24 Stunden mit absolutem Alkohol im Soxhlet	2860	»
Dann 24 Stunden mit 66 % igem Alkohol mazeriert	1560	»
zusammen	4815	F.-D.

Es fehlen 1105 F.-D. = 19 %.

Es ergibt sich, daß wider Erwarten und im Widerspruch mit den Erfahrungen am Digitalisblatt die 24 stündige Soxhletbehandlung mit absolutem Alkohol weit entfernt ist, erschöpfend zu sein. Da aber bei der Behandlung der Rattenorgane auch auf das in Wasser unlösliche Strophanthidin Rücksicht genommen werden mußte, konnte Alkohol nicht ganz umgangen werden. Nach einigen Vorversuchen fand ich in der Mazeration mit 66 % igem Alkohol das beste Extraktionsmittel für den gegebenen Zweck.

c) 0,001 g Strophanthin in 2 ccm Kaninchenblut = 1480 F.-D. werden mit 30 ccm 66 % igem Alkohol bei Zimmertemperatur unter ständiger Bewegung 24 Stunden lang extrahiert. Die ständige Bewegung erzielte ich dadurch, daß ich die mit dem Extraktionsgut beschickten Erlenmeyerkolben mit Hilfe einer improvisierten Vorrichtung um ihre Querachse drehte, mit einer Geschwindigkeit von etwa einer Umdrehung in 2 Minuten.

Es wurden gefunden = 1590 F.-D., also ein Überschuß von 7 %.

d) 0,001 g Strophanthin in 4 ccm Blut ergaben 1620 F.-D. = + 9 %.

e) 0,001 » » » 6 » » » 1620 » = + 9 »

Es wurde also mit ausreichender Genauigkeit alles wiedergefunden, was dem Blute zugesetzt war. Woher der Überschuß kommt, vermag ich nicht anzugeben. Die Fehler der Frosch-Meßmethode sind streuend, dieser Fehler war immer gängig.

Bei der Extraktion ist es wichtig, das entfettete, ganz trockene Organpulver in ein völlig trockenes Gefäß zu geben, dann 20 ccm absoluten Alkohol zuzugeben, fest durchzuschütteln und erst nach einigen Minuten die fehlenden 10 ccm Wasser zuzufügen. Kommt das Pulver zuerst mit Wasser in Berührung, so klumpt es zusammen und bleibt auch im Alkohol geballt, die Resultate haben dann ein merkliches Defizit. Nach beendeter Extraktion wird rasch durch ein kleines Filter filtriert, das Filtrat auf dem Wasserbad vorsichtig auf etwa 5—10 ccm eingeengt und mit dem unfiltrierten Endvolumen die Auswertung angestellt.

Eine folgende Wasserextraktion nach der Extraktion mit 66 % igem Alkohol ergibt keine wirksamen Mengen mehr.

7. **Versuche mit Rattenorganen.** Ratte verblutet in 1 ccm Wasser, enthaltend 0,001 g Strophanthin. 7,5 g Blut mit 1480 F.-D. behandelt, wie oben für Kaninchenblut beschrieben, Resultat = 0. Der endliche Alkoholextrakt wird nunmehr im Vakuum über Schwefelsäure wieder völlig getrocknet, mit absolutem Alkohol gelöst und diesem bis zum Beginn einer Trübung Wasser zugesetzt, dazu sind 20 % nötig. In dieser neuerlichen Lösung werden gefunden = 266 F.-D. Der analoge Versuch mit 0,001 g Strophanthin und 7,1 g Leber ergab 575 F.-D. Bei der Auswertung trat an den Meßfröschen sehr langsam die Endreaktion ein, wie dies bei Strophanthidin die Regel ist. Um dieses zu gewinnen, mußte die Alkohollösung konzentriert werden, daher die oben angegebene Prozedur der Umlösung über absoluten Alkohol. Strophanthidin ist zwar in den 30 ccm 66 %igen Alkohols noch gut löslich, fällt aber offenbar beim Eindampfen dieser Lösung in dem Maße aus, als sie alkoholärmer wird.

Es kann bei den Rattenversuchen auch vorkommen, daß die Wirksamkeit des ersten eingeengten Extraktes zusehend abnimmt, die Messungen also durchaus nicht stimmen wollen. Reine Strophanthidinlösungen in verdünntem Alkohol bleiben nach meinen Erfahrungen eine Zeitlang übersättigt, lassen dann aber langsam das Strophanthidin ausfallen. Dies dürfte die erwähnten Unstimmigkeiten erklären.

8. **Fermentversuche.** 0,001 g Strophanthidin werden in 1,0 g Bittermandelwasser = 0,001 g HCN gelöst. (Die Verwendung von Zyannatriumlösung verbot sich, da in ihr nach Kontrollversuch das Strophanthin sehr rasch stark an Wirksamkeit einbüßt, wohl wegen der Alkaleszenz des Zyannatriums. Reine Blausäurelösung konnte ich mir bei den derzeitigen Umständen weder verschaffen noch darstellen. Wenn auch das Bittermandelwasser der Hauptsache nach Benzaldehydzyanhydrin enthält, so wird daraus kein Einwand gegen die Beweiskraft der Versuche gemacht werden können.)

In diese Mischung von Strophanthin und Bittermandelwasser wird eine Ratte verblutet. Blutgewicht 5,5 g, das Blut sonst wie oben verarbeitet. Es werden gefunden 1530 F.-D., angewandt 1480 F.-D. Unter den Umständen der Zyanvergiftung hat sich also das Rattenblut wie Kaninchenblut verhalten, d. h. es ist kein Strophanthin verloren gegangen.

9. **Abtrennung des vermutlichen Fermentes.** Eine Ratte wird in 6 ccm absolutem Alkohol verblutet, Blut-Alkoholgemisch zum feinen Brei rasch verrührt und dieser im Vakuum über Schwefelsäure rasch getrocknet. Das noch etwas alkoholfeuchte Trockenpulver wird mit 20 ccm reinen Glyzerins versetzt und 12 Stunden geschüttelt. Danach durch scharfes Zentrifugieren Glyzerin und Blut getrennt.

a) 0,001 g Strophanthin und 2,0 ccm des Glyzerinextraktes auf 10,0 mit destilliertem Wasser aufgefüllt. Temperatur = 18°:

Strophanthintiter	nach	1 Stunde	$>$ 0,000 000 75 g	pro	Gramm	Frosch
»	»	6 Stunden	$>$ 0,000 001	»	»	»	»
»	»	24 »	= 0,000 0011	»	»	»	»

bleibt nunmehr konstant.

Normaltiter = 0,000 000 675 g, also Titerverlust etwa 40 %.

b) 0,002 g Strophanthin + 1,0 Glyzerinextrakt in 10,0 Wasser. Temperatur = 18°:

Endtiter = 0,000 0016 g, also Titerverlust 58 %.

Die Lösungen bleiben klar, es tritt also keine sichtbare Ausscheidung von Genin ein, was bei der geringen Menge Strophanthins und dem unreinen Zustand der Fermentlösung nicht verwunderlich ist. Auch Impfung mit reinem krystallisierten Strophanthidin ändert daran nichts. Genauere Charakterisierung des Fermentes bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten.

10. Wirkung des Rattenserums. Tier in steriles Gefäß verblutet. Serum durch spontanes Auspressen aus dem kühl aufbewahrten Gerinnungskuchen gewonnen. 1,0 Serum + 0,001 Strophanthin in 1,0 ccm Wasser kommen für 3 Stunden in 38° warmen Thermostaten. Dann verdünnt auf 10,0 ccm. Endlicher Strophanthintiter = 0,000 000 93 statt 0,000 000 57, also Abschwächung um 39 %. Dieser Versuch wurde im Juni angestellt, wo die Frösche überempfindlich sind, daher die hohe Normalwirksamkeit.

XI.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Wien.

Über den Einfluß der Temperatur auf die Reizbildungsstätten und die Reizleitung im Froschherzen.

(Ausgeführt mit Unterstützung der Fürst Liechtenstein-Spende.)

Von

Dr. Cäsar Amsler und Prof. Dr. Ernst P. Pick,

Assistenten am Institut.

(Mit 6 Kurven und 4 Abbildungen im Text.)

Die altbekannte Tatsache, daß beim Erwärmen eine Erhöhung der Schlagfrequenz des Warm- und Kaltblüterherzens eintritt, ist in zahlreichen neueren Untersuchungen einer näheren Analyse unterworfen worden. Schon ältere Beobachter fanden, daß sowohl Erwärmung des ganzen Herzens, als auch einzelner seiner Teile eine Beschleunigung der rhythmischen Tätigkeit bedingt. Insbesondere zeigten Gaskell (1), Engelmann (2) und v. Kries (3), daß lokales Erwärmen der Sinusgegend des Froschherzens eine bedeutende Zunahme der Frequenz des Gesamtherzens hervorruft, während lokalisierte Erwärmung irgendeiner anderen Stelle der Herzoberfläche die Tätigkeit von Vorhöfen und Ventrikel gar nicht oder nur in sehr geringem Grade beschleunigt. Ähnliches stellten MacWilliam (4) und später auch H. E. Hering (5) für das Säugerherz fest. Letzterer fand, daß lokale Erwärmung der Einmündungsstelle der Vena cava superior, bzw. des Keith-Flackschen Knotens das ganze Herz zu einer rascheren Schlagfolge veranlassen kann, auch wenn die Temperatur der übrigen Herzteile unverändert bleibt. Eingehende Untersuchungen über die Wirkung lokaler Abkühlung und Erwärmung des Atrioventrikularknotens an Hunde-, Katzen- und Kaninchenherzen, sowohl in situ, wie isoliert, haben Ganter und Zahn (6) angestellt. Sie fanden, daß nach Zerstörung des Sinusknotens Erwärmung der einzelnen Teile des Tawaraschen Atrioventrikularknotens Frequenzsteigerung, Abkühlung Frequenzverminderung des ganzen Herzens herbeiführt.

Nach Engelmann bestehen zwischen Frequenz und Reizleitung bestimmte Gesetzmäßigkeiten. Je häufiger bei konstanter gewöhnlicher Temperatur spontane oder künstlich hervorgerufene Herzkontraktionen einander folgen, desto länger, je seltener, desto kürzer wird das Intervall zwischen Vorhof- und Ventrikelsystole (AsVs). In einer früheren Mitteilung konnte von uns (7) der Nachweis erbracht werden, daß der diastolische Wärmestillstand des Froschventrikels auf einer Narkose des atrioventrikulären Reizleitungssystems beruht. Es war daher von Interesse, zu untersuchen, ob und wie in den der Narkose vorausgehenden und nachfolgenden, die Schlagfrequenz des Herzens erhöhenden, bzw. herabsetzenden Stadien der Temperaturveränderung die Reizleitung beinflußt würde. Während die Beziehungen zwischen Schlagfrequenz und Temperatur nach Untersuchungen von Snyder (8) am Froschherzen, insbesondere aber von Kanitz (9) am Warmblüterherzen der Van't Hoffschen Regel folgen, welche die Abhängigkeit chemischer Reaktionsgeschwindigkeit von der Temperatur zum Ausdruck bringt, sind derartige Gesetzmäßigkeiten zwischen Temperatur und Reizleitungsgeschwindigkeit im Herzen bisher unbekannt. Bei Engelmann (10) findet sich nur die kurze Angabe, daß die Temperatur wie überall auch hier die Schnelligkeit der physiologischen Leitung im höchsten Grade beeinflusse, und daß AsVs bei 5° C etwa 4—5 mal länger sei, als unter sonst gleichen Umständen bei 16—18° C. Das gleiche gilt nach einer Bemerkung Engelmanns auch für die Leitung der Erregung im Kammermuskel selbst. Ferner geben Ganter und Zahn (6) an, daß während des Abkühlens des Sinusknotens am Warmblüterherzen AsVs bei sinkender Frequenz allmählich oder plötzlich abnehme und gleich Null werden könne, beim Erwärmen des Sinusknotens dagegen AsVs bei zunehmender Schlagfrequenz nach und nach oder auf einmal länger werde. Weiterhin fanden diese Autoren, daß Erhöhung und Erniedrigung der Temperatur unter bestimmten Umständen, z. B. nach Verschorfung des Sinusknotens, ganz ohne Einfluß auf AsVs bleiben kann. Dieses der Engelmannschen Angabe entgegengesetzte Verhältnis der Temperatur zur Überleitungszeit wird durch Verlegung der Reizerzeugung infolge Ausschaltung des Sinusknotens in den Atrioventrikularknoten erklärt, was, wenn der mittlere Teil des Knotens die Führung des Herzens übernehme, zum synchronen Pulsieren von Vorhöfen und Ventrikeln und damit zum Verschwinden von AsVs führe. Wir sehen also einerseits, daß unter dem Einfluß der Frequenzsteigerung bei gewöhnlicher und unveränderter Temperatur nach Engelmann (10) eine Verlängerung der Überleitungszeit eintritt, andererseits aber, daß nach Engelmanns (10) eigenen An-

gaben eine die Frequenzzunahme auslösende Temperatursteigerung Verkürzung von AsVs bewirkt, und endlich, daß durch Erwärmen unter besonderen Bedingungen (Ganter und Zahn) eine Verlängerung von AsVs einsetzt, bzw. Temperaturveränderung ohne Einfluß auf AsVs ist. Gelegentlich der Analyse des Elektrokardiogramms des Froschherzens haben endlich Hermann Straub (11) und J. Seemann (12) auch Beobachtungen über die Beeinflussung der Überleitungszeit durch die Temperatur vermerkt. Während Straub bei der Abkühlung keine wesentliche Verlängerung, eine solche eher bei der Erwärmung findet, nimmt nach Seemann die Überleitungszeit mit der Abkühlung zu, mit der Erwärmung ab.

Regten schon solche Widersprüche eine neuerliche Untersuchung dieser Verhältnisse an, so erschien es uns fernerhin von Wert, zu prüfen, ob dieselben Gesetze, wie sie für die Erregungsleitung im motorischen Froschnerven von Ganter (13) u. a. festgestellt worden sind, auch für das reizleitende Muskelgewebe des Froschherzens Gültigkeit besitzt. Ließ sich ebenso für die Reizleitung im Herzen eine Abhängigkeit des Leitungsvorganges von der Temperatur nachweisen, so war damit der Beweis erbracht, daß es sich auch hier im wesentlichen um chemische Vorgänge handelt und nicht um ein physikalisches Geschehen.

Über die Methodik ist nur wenig zu sagen, da die Isolierung des Herzens (Straub), die Registrierung der Ventrikeltätigkeit und die Erwärmung der Nährlösung dieselben waren wie in unserer oben erwähnten Mitteilung. Das Herz wurde nur von innen erwärmt. Die Temperatur im Ventrikel maßen wir mittels eines durch die Trichterkanüle hindurch in die Kammer eingeführten feinsten Thermometers, durch welches die Zirkulation der Nährflüssigkeit nicht behindert werden konnte. Die Temperaturschwankungen wurden mit einer Lupe abgelesen. Der Faden des Vorhofschreibers lief über eine oberhalb des Herzens angebrachte Rolle. Es sei gleich bemerkt, daß die Hubhöhe des Vorhofs bei fortschreitender Erwärmung meist ziemlich stark abnimmt, um beim Abkühlen sich fast ganz oder auch gänzlich wieder einzustellen, während in unseren eben erwähnten Wärmeversuchen diese Funktion beim Ansteigen der Temperatur ungleich weniger litt. Dieser Unterschied im Verhalten des Vorhofs läßt sich jedoch ungezwungen dadurch erklären, daß der Vorhof hier durch den Schreibhebel belastet war, dort aber keine Registrierarbeit zu leisten hatte.

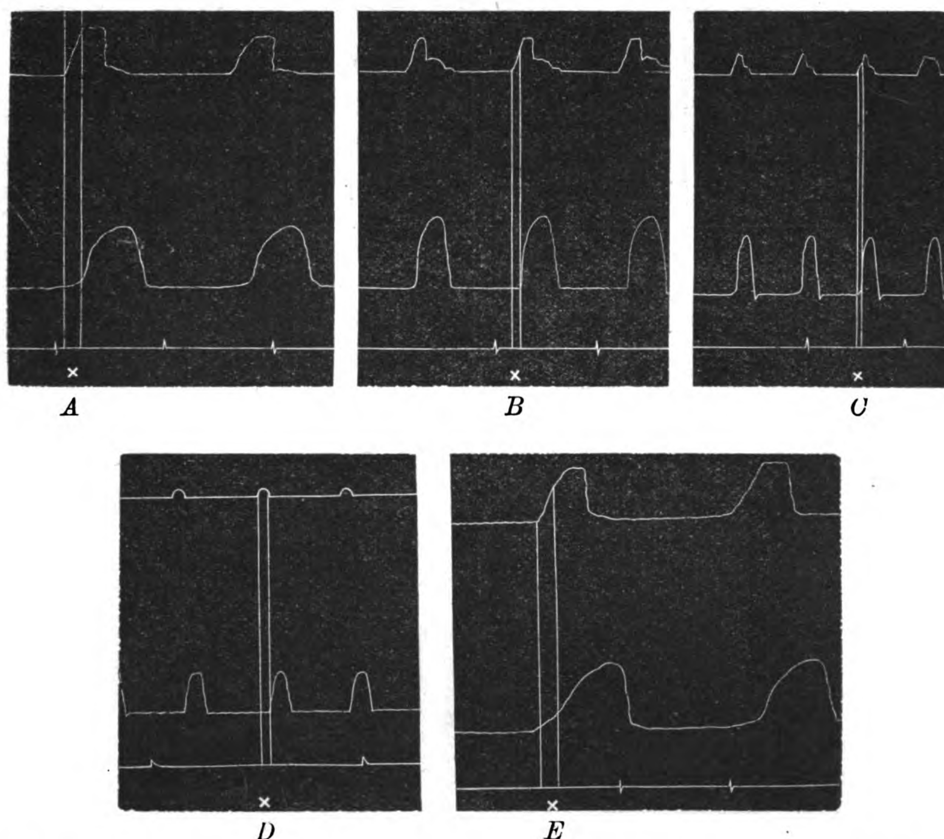
Wir verwandten ausschließlich Eskulentenherzen.

Aus einer größeren Versuchsreihe seien einige Kurvenausschnitte und tabellarisch geordnete Protokolle angeführt. Des besseren Über-

blicks wegen wurden die sich ergebenden Werte für AsVs und Frequenz noch in besonderen Kurven dargestellt, wobei die linke Hälfte des Kurvenbildes dem Ansteigen der Temperatur, die rechte ihrem Absinken entspricht.

Versuche.

Versuch 1 vom 13. XII. 1917.



Kurve 1. Eskulentenherz nach Straub. Oben Vorhof, in der Mitte Ventrikel, unten Zeit in 2 Sekunden. *A* 17° C; AsVs 0,32 Sekunden. *B* 24,5° C; AsVs 0,11 Sekunden. *C* 30,5° C; AsVs 0,05 Sekunden. *D* 26° C; AsVs 0,15 Sekunden. *E* 20° C; AsVs 0,32 Sekunden.

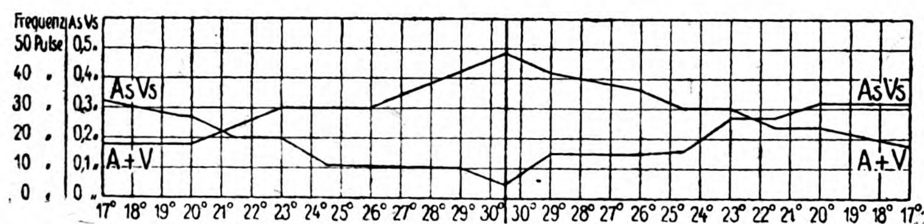
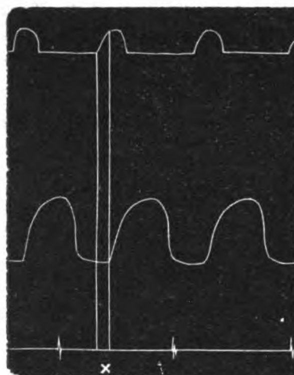


Abb. 1. A + V = Vorhof- und Ventrikelfrequenz. AsVs = Reizleitungszeit in Sekunden.

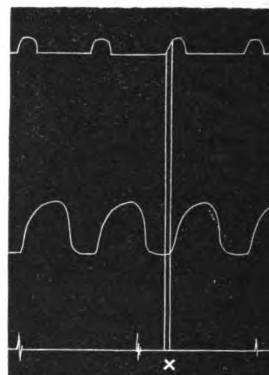
Tabelle 1.

Temperatur in ° C	Schlagfrequenz pro Minute	AsVs in Sekunden	Bemerkungen
17	18	0,32	—
20	18	0,27	—
21,5	24	0,20	—
23	30	0,20	—
24,5	30	0,11	—
26	30	0,11	—
27,5	36	0,11	—
29	42	0,11	—
30,5	48	0,05	—
29	42	0,15	—
26	36	0,15	—
24,5	30	0,16	—
23	30	0,27	—
21,5	24	0,27	—
20	24	0,32	—
17	18	0,32	—

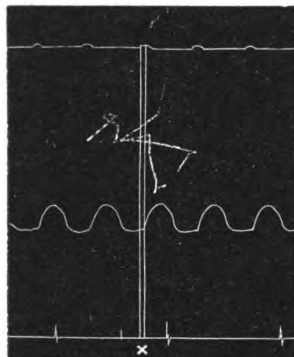
Versuch 2 vom 6. XII. 1917.



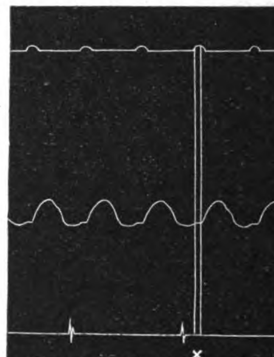
A



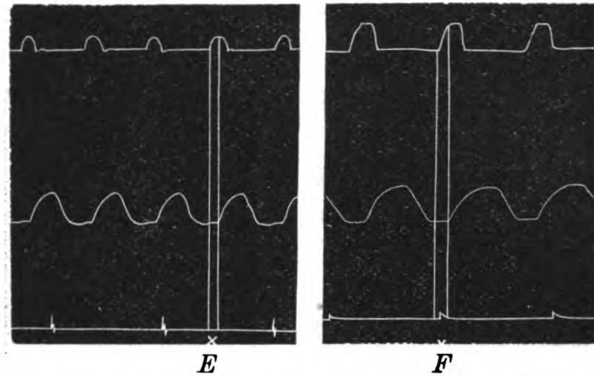
B



C



D



Kurve 2. Eskulentenherz nach Straub. Oben Vorhof, in der Mitte Ventrikel, unten Zeit in 2 Sekunden. *A* 20° C; **AsVs** 0,2 Sekunden. *B* 25° **C; AsVs 0,1 Sekunden.** *C* 34° C; **AsVs** 0,1 Sekunden. *D* 30° C; **AsVs 0,1 Sekunden.** *E* 25° C; **AsVs** 0,15 Sekunden. *F* 20° C; **AsVs** 0,21 Sekunden.

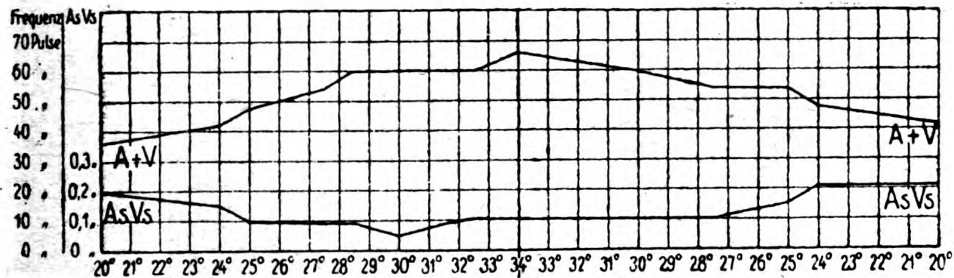
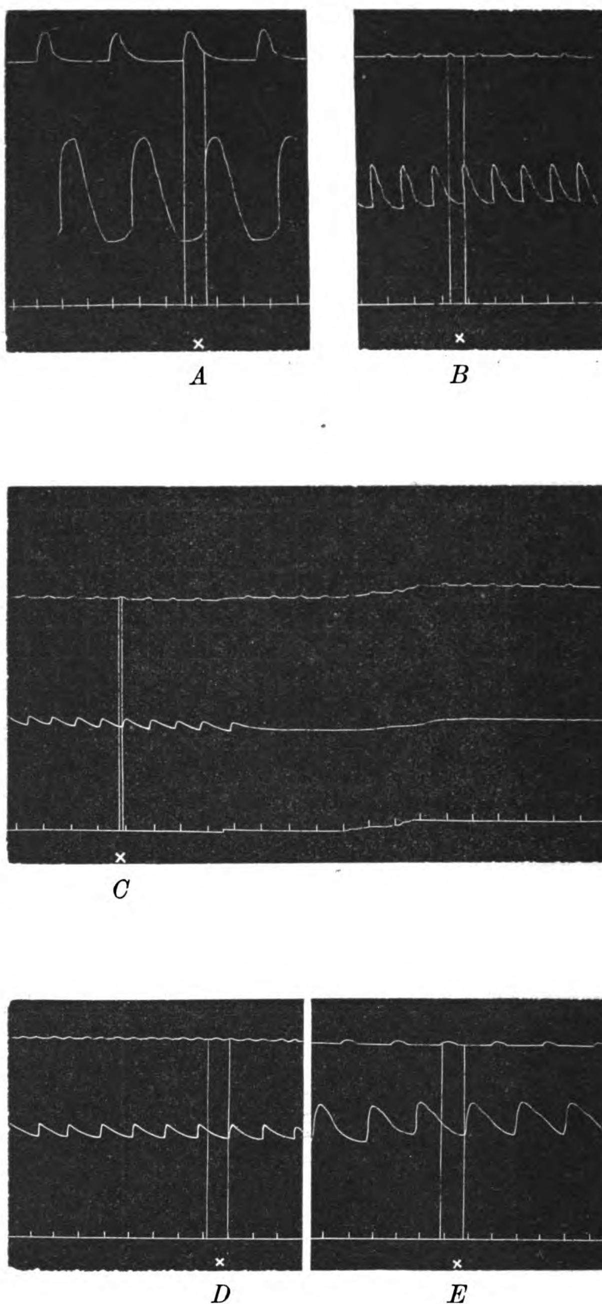


Abb. 2. A + V = Vorhof- und Ventrikelfrequenz. AsVs = Reizleitungszeit in Sekunden.

Tabelle 2.

Temperatur in ° C	Schlagfrequenz pro Minute	AsVs in Sekunden	Bemerkungen
20	36	0,2	—
24	42	0,15	—
25	48	0,10	—
27,5	54	0,09	—
28,5	60	0,09	—
30	60	0,05	—
31,5	60	0,09	—
32,5	60	0,10	—
34	66	0.10	—
30	60	0,10	—
27,5	54	0,10	—
25	54	0,15	—
24	48	0,21	—
20	42	0,21	—

Versuch 3 vom 18. IV. 1918.



Kurve 3. Eskulentenherz nach Straub. Oben Vorhof, in der Mitte Ventrikel, unten Zeit in Sekunden. *A* 20° C; AsVs 0,77 Sekunden. *B* 26° C; AsVs 0,55 Sekunden. *C* 32,5° C; AsVs 0,05 Sekunden. *D* 30° C; AsVs 0,44 Sekunden. *F* 20° C; AsVs 0,94 Sekunden.

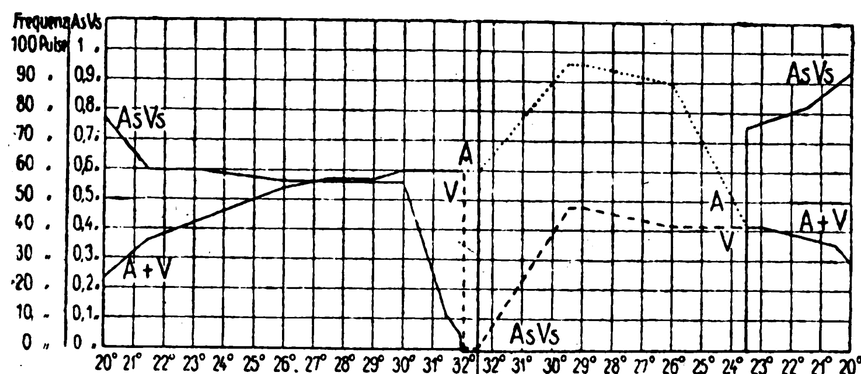
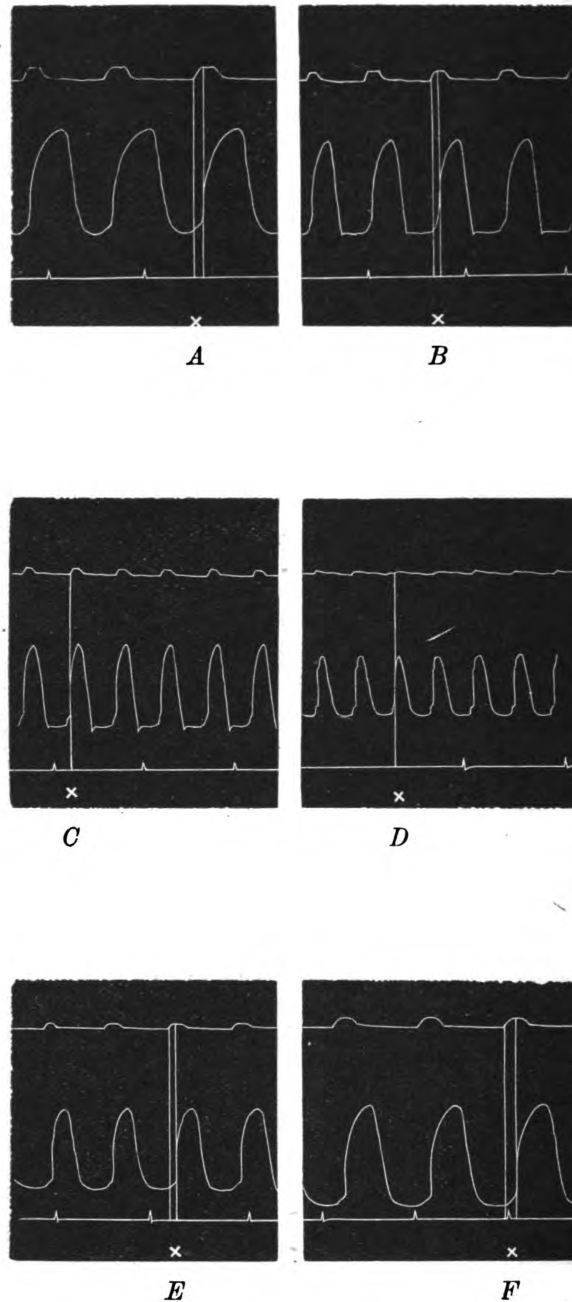


Abb. 3. A + V = Vorhof- und Ventrikelfrequenz. AsVs = Reizleitungszeit in Sekunden. *A*····· = Vorhof. V- - - = Ventrikel.

Tabelle 3.

Temperatur in ° C	Schlagfrequenz pro Minute	AsVs in Sekunden	Bemerkungen
20	24	0,77	—
21,5	36	0,60	—
23	42	0,60	—
26	54	0,55	—
27,5	57	0,55	—
29	57	0,55	—
30,5	60	0,55	—
31,5	60	0,11	—
32,5	60 Vorhöfe 0 Ventrikel	Unmittelbar vor Ventrikelstillstand 0,05	Sinus und Vorhöfe pulsieren; Ventrikel steht in Diastole still
30,5	96 Vorhöfe 48 Ventrikel	0,44	Halbierung
29	96 Vorhöfe 48 Ventrikel	0,55	»
26	90 Vorhöfe 45 Ventrikel	0,66	»
24,5	42	0,72	—
23	42	0,77	—
21,5	36	0,82	—
20	30	0,94	—

Versuch 4 vom 20. XII. 1917.



Kurve 4. Eskulentenherz nach Straub. Oben Vorhof, in der Mitte Ventrikel, unten Zeit in 2 Sekunden. ***A*** **20° C; AsVs 0,17 Sekunden.** ***B*** **23° C; AsVs 0,11 Sekunden.** ***C*** **24,5° C; AsVs 0,0 Sekunden.** ***D*** **32° C; AsVs 0,0 Sekunden.** ***E*** **23° C; AsVs 0,11 Sekunden.** ***F*** **20° C; AsVs 0,24 Sekunden.**

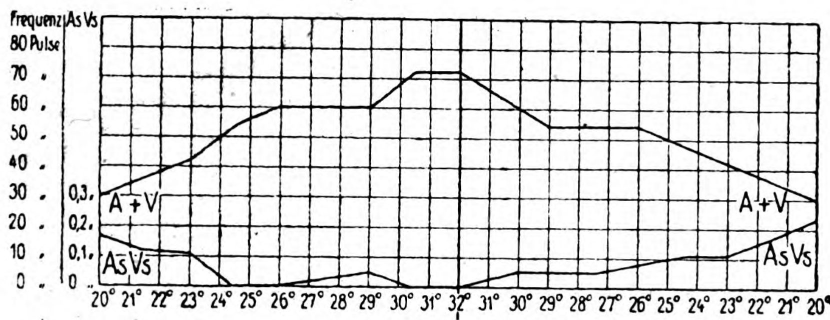
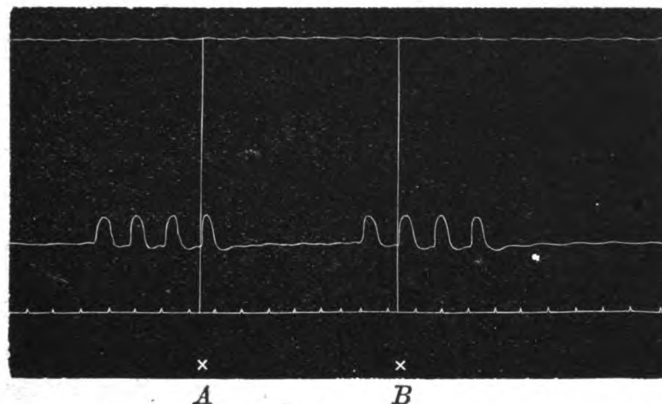


Abb. 4. A + V = Vorhof- und Ventrikelfrequenz. AsVs = Reizleitungszeit in Sekunden.

Tabelle 4.

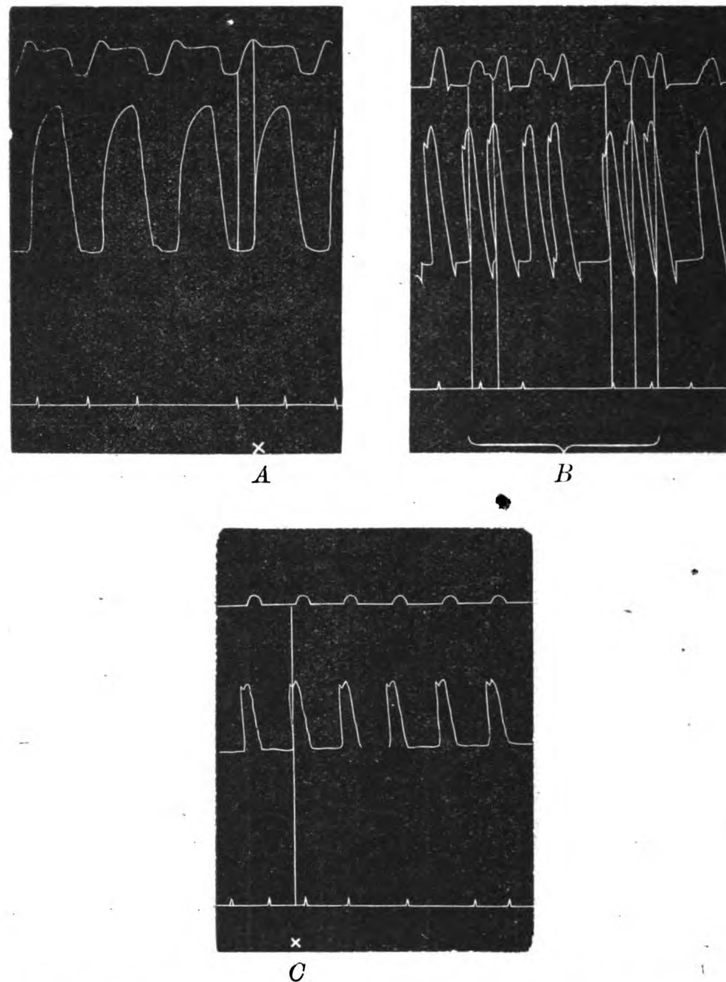
Temperatur in °C	Schlagfrequenz pro Minute	AsVs in Sekunden	Bemerkungen
20	30	0,17	—
21,5	36	0,12	—
23	42	0,11	—
24,5	54	0,0	Synchrones Pulsieren
26	60	0,0	»
29	60	0,05	—
30,5	72	0,0	Synchrones Pulsieren
32	72	0,0	»
30	60	0,05	—
29	54	0,05	—
27,5	54	0,05	—
26	54	0,08	—
24,5	48	0,11	—
23	42	0,11	—
21,5	36	0,17	—
20	30	0,24	—

Versuch 5 vom 16. IV. 1918.



Kurve 5. Eskulentenherz nach Straub. Oben Vorhof, in der Mitte Ventrikel, unten Zeit in Sekunden. Von *A—B* 36,5° C; AsVs 0,0 Sekunden. Periodisches Aussetzen des Ventrikels.

Versuch 6 vom 21. XII. 1917.



Kurve 6. Eskulentenherz nach Straub. Oben Vorhof, in der Mitte Ventrikel unten Zeit in Sekunden. *A* 18° C; AsVs 0,77 Sekunden. *B* 26,5° C; unregelmäßige Herzaktion; AsVs 0,0 Sekunden. *C* 32,5° C; VsAs 0,3 Sekunden (umgekehrte Schlagfolge).

Ergebnisse.

Die hier mitgeteilten Versuche, deren jeder einer Reihe gleichartiger Protokolle entnommen ist, zeigen übereinstimmend, daß das AsVs-Intervall beim Erwärmen der Erhöhung der Temperatur mehr oder minder proportional abnimmt, beim Abkühlen dem Fallen derselben annähernd proportional zunimmt, d. h., daß die Reizleitungsgeschwindigkeit mit dem Ansteigen der Wärme wächst, beim Abkühlen dagegen kleiner wird. Die Herzfrequenz steigt und fällt in regelmäßiger Weise mit der Temperatur. Es erfolgt somit unter

dem Einflusse der Temperaturerhöhung trotz vermehrter Schlagfolge eine Beschleunigung der Reizleitung und trotz verminderter Frequenz beim Abkühlen eine Verlangsamung der Reizübertragung. Die thermischen Reize verhalten sich demnach beim Herzen prinzipiell anders als spontane, mechanische und elektrische, welche letzteren, wie die Untersuchungen Gaskells und Engelmanns (2) gezeigt haben, gleichzeitig mit der Beschleunigung der Schlagfolge eine Hemmung auf die Reizleitung ausüben, indem jede Systole die Geschwindigkeit der Leitung vorübergehend herabsetzt. Hier dagegen tritt unter dem Einfluß erhöhter Temperatur mit zunehmender Schlagfrequenz auch ein rascherer Ablauf des Reizprozesses im ganzen Herzen, bzw. ein Fortfall der systolischen Reizleitungshemmung ein. Es könnte vielleicht die Frage aufgeworfen werden, ob die Erwärmung, welche nach älteren, allerdings nicht unwidersprochen gebliebenen (Gotch und Macdonald 14) Versuchen von Kronecker (15), Burdon-Sanderson (16) u. a. die refraktäre Phase für elektrische Reize am nach Stannius stillgestellten Froschventrikel verkürzt, nicht auch hier eine Rolle bei der Verkürzung der Überleitungszeit während des Temperturanstieges spiele. Dieser Einwand fällt indessen bei der unbedingt notwendigen Trennung von Reizübertragung und Anspruchsfähigkeit der Muskulatur weg.

Verfolgt man die Abhängigkeit der Reizleitungsverkürzung von der Temperatur im besonderen, so sieht man (Versuch 1 und 2), daß die Reizleitungsgeschwindigkeit bis zu den Temperaturgraden, bei welchen noch keine arhythmische Herztätigkeit eintritt, nahezu einer Geraden folgend wächst. Die Steigerung beträgt innerhalb 17—25°, bzw. 20—30° C das Zwei- bis Dreifache und entspricht somit der Forderung der Van't Hoffschen Regel. Im gleichen Maße verlängert sich die Zeit der Reizübertragung durch Abkühlen. Naturgemäß können nicht immer schematische Kurvenbilder bei einem so vielfältig beeinflußbaren Organ, wie es das Herz ist, erzielt werden, und wir sahen daher mitunter, daß nach eingetretener Verkürzung von AsVs das Intervall trotz ansteigender Temperatur eine Zeitlang unverändert blieb, um sich dann bei weiterem Wärmeanstieg allmählich oder plötzlich bis zu einem Minimum zu verkürzen (s. Abb. 3). In jedem Falle kann jedoch das Bestehen der Van't Hoffschen RGT-Regel nachgewiesen werden, so daß der Schluß erlaubt ist, daß, in ähnlicher Weise wie die Erregungsleitung im motorischen Froschnerven (Ganter, Snyder 17), auch die atrioventrikuläre Reizleitung des Froschherzens unter dem Einflusse der Erwärmung gesetzmäßige Veränderungen in dem Sinne aufweist, wie die meisten chemischen Reaktionen. Es sind somit an

der Reizübertragung neben physikalischen sicher auch chemische Prozesse als beteiligt anzunehmen.

Bei Temperaturen, welche sich dem kritischen Wärmepunkt nähern, wo die Reizleitung, wie früher gezeigt wurde, durch Wärmenarkose ausgeschaltet wird, kann man verschiedene Phasen veränderter reversibler Herzfunktion eintreten sehen; wir beobachteten deren viererlei Arten. Der häufigste Ablauf vollzieht sich derart, daß die Reizleitungsgeschwindigkeit bis zu einem Maximum wächst; unmittelbar danach versagt die Reizleitung, so daß es zum diastolischen Wärmestillstand des Ventrikels bei pulsierenden Vorhöfen und Sinus kommt (s. Kurve 3 *C*).

Eine andere Form des Überganges in den Wärmestillstand äußert sich in periodischem Aussetzen des Ventrikels bei regelmäßigem Rhythmus der oberen Herzteile (s. Kurve 5). Innerhalb der Ventrikelgruppen stimmt die Kammer völlig mit den Vorhöfen überein und schlägt synchron mit ihnen, so daß hier eine meßbare Reizleitung nicht nachzuweisen ist. Einen diesem nahestehenden Typus zeigen Abb. 4 und Kurve 4. Hier sieht man, daß schon bei 24,5° C das AsVs-Intervall für kurze Zeit gleich Null wird, um sich zwischen 26 und 30,5° C wieder, äußerst verkürzt, einzustellen und bei 30,5° C endgültig zu verschwinden. Ein Aussetzen des Ventrikels findet jedoch innerhalb der Zeiträume, während welcher AsVs = 0 ist, nicht statt (s. Kurve 4 *C* und *D*). Die Schlagfolge des Gesamtherzens geht, durch die Temperaturerhöhung wohl beschleunigt, regelmäßig fort. In diesen beiden Fällen, in denen AsVs bei synchroner Tätigkeit von Vorhöfen und Ventrikel unmeßbar wird, muß, ähnlich wie in den Fällen von lokaler Erwärmung des Tawaraschen Knotens am Säugetierherzen (Ganter und Zahn), angenommen werden, daß die Reizerzeugung vom Sinus in den Atrioventrikulartrichter verlegt wurde. Dadurch werden die Strecken für den Reiz sowohl aufwärts zum Vorhof, wie abwärts zum Ventrikel gleich lang; es erfolgt daher synchrones Pulsieren beider Herzteile und AsVs verschwindet.

Eine weitere Beobachtung, welche in auffallender Übereinstimmung mit gewissen experimentellen Ergebnissen am Säugerherzen (Zahn 19) steht, zeigt Kurve 6. Hier traten bei intakter, unter der Wärmeeinwirkung allmählich rascher gewordenen Reizübertragung bei einer Temperatur von etwa 26,5° C unregelmäßige Perioden auf, innerhalb welcher das AsVs-Intervall = 0 war. An diese Unregelmäßigkeiten schloß sich wieder der regelmäßige Gang des Gesamtherzens an, wobei jedoch die Ventrikel- und Vorhofsystolen nicht mehr synchron erfolgten, sondern der Ventrikel um 0,3″ vor dem Vorhof einsetzte.

Diese Umkehr der Schlagfolge des erwärmten Herzens wird nur durch die Annahme verständlich, daß auch hier die Führung des Herzens sich vom Sinus ablöste und von den untersten dem Ventrikel am nächsten gelegenen Teilen des Atrioventrikulartrichters übernommen wurde. Dadurch ist naturgemäß der Ventrikel, welcher den Reiz zuerst empfängt, dem Vorhof gegenüber im Vorteil. Wir sehen hier, daß sich das Kaltblüterherz in bezug auf Reizbildungsstätten und Reizleitung prinzipiell wie das Säugerherz verhält, an welchem schon H. E. Hering die heterotope Reizbildung nach Verschorfung des Sinusknotens beobachtet hat; auch Ken Kuré (18) sah ein Negativwerden von AsVs infolge Vagusreizung bei bestehender atrioventrikulärer Automatie. Eine dem Wesen nach größere Verwandtschaft zu unseren Versuchen haben die an Hunden, Katzen, Kaninchen und Ziegen ausgeführten Experimente von Zahn (19), in denen nach Ausschaltung des Sinusknotens durch Kälte, Verschorfung oder Abklemmung bei lokaler Erwärmung des Atrioventrikularknotens das AsVs-Intervall je nach Lokalisation der Thermode positiv, Null, oder negativ wurde, und jene von Mangold und Kato (20), in denen durch Abkühlung der Sinusgegend des Hühnerherzens neben Verlangsamung der Schlagfolge Ventrikelautomatie mit V-A-Rhythmus beobachtet wurde. In unseren Fällen, in welchen infolge der Straubschen Versuchsanordnung die erwärmte Ringerlösung vor allem auf den Ventrikel einwirkte, war naturgemäß die Gegend des Atrioventrikulartrichters dem Wärmereiz stärker ausgesetzt, als der Sinus, der nur indirekt davon erreicht werden konnte und der Abkühlung stets ausgesetzt war. Dadurch rissen die durch die Wärme gereizten atrioventrikulären Reizbildungsstätten die Führung des Gesamtherzens an sich[1]). Wurde zufällig eine Stelle des Trichters, welche etwa in der Mitte zwischen Vorhof und Ventrikel gelegen war, stärker als die angrenzenden Teile desselben erwärmt, so kam es zum synchronen Pulsieren von Vorhöfen und Ventrikel und zum Verschwinden von AsVs; traf aber der Wärmereiz eine dem Ventrikel nähergelegene Stelle, so wurde AsVs negativ und die umgekehrte Schlagfolge setzte ein. Hervorgehoben sei, daß wir weder vor noch nach dem Wärmeshock eine Dissoziation der

---

1) In unserer eingangs erwähnten Mitteilung: »Zur Pharmakologie der Wärmenarkose des Kaltblüterherzen« sahen wir deswegen Sinus und Vorhöfe bei eintretendem diastolischen Wärmestillstand des Ventrikels weiterpulsieren, weil das Herz nicht nur vom Innern des Ventrikels aus, sondern auch von außen durch einen Wassermantel gleichmäßig erwärmt wurde, so daß Sinus- und Ventrikeltemperatur im Gegensatz zur hier gewählten Versuchsanordnung gleich waren.

Vorhof- und Ventrikeltätigkeit, hingegen einmal typische Halbierung beim Abkühlen unmittelbar nach dem Wärmeshock sahen (vgl. Kurve 3*D*).

Nahezu eine völlige Umkehr der während der Temperaturzunahme sich einstellenden Verkürzung von AsVs zeigt sich bei der allmählichen Verlängerung des Intervalls unter dem Einflusse der Abkühlung, so daß die graphische Registrierung des einen Prozesses das Spiegelbild des anderen darstellt. In gleicher Weise wie die Frequenz bei Temperaturanstieg zunimmt, sinkt sie beim Abstieg derselben wieder auf die Norm zurück und zwar derart, daß in beiden Schenkeln der Frequenzkurve zuweilen symmetrische Schnittpunkte mit der AsVs-Kurve resultieren (s. Abb. 1). Wenn auch naturgemäß nicht immer ein gegenseitiges konstantes Verhältnis zwischen Frequenzzunahme und Reizleitungsverkürzung einerseits und Frequenzabnahme und Reizleitungsverlängerung festgestellt werden kann, so laufen in gewisser Breite die ersteren Prozesse beim Erwärmen so regelmäßig miteinander und sind beim Abkühlen wieder einer so durchaus gleichmäßigen Rückbildung fähig, daß in der Regel Temperaturanstieg und -abfall sich in symmetrischen Kurvenbildern ausprägen; diese Erscheinung wird indes nach völlig ausgebildetem und länger andauerndem Wärmestillstand nicht immer wahrgenommen, da bekanntlich die reguläre Herzaktion danach zuweilen erst bei niedrigeren Temperaturgraden wieder einsetzt, als die Schädigung derselben beim Ansteigen der Temperatur eingetreten war.

Fassen wir unsere Resultate kurz zusammen, so ergibt sich:

1. Die Reizleitungsgeschwindigkeit des nach Straub isolierten Froschherzens wächst beim Erwärmen proportional der Frequenzzunahme.

2. Die Reizleitung des Froschherzens wird durch Wärme im Sinne der Van't Hoffschen Regel beeinflußt, analog der Erregungsleitung im motorischen Froschnerven.

3. Durch Erwärmung der Ventrikelflüssigkeit kann die Reizerzeugung vom Sinus in den Atrioventrikulartrichter verlegt und dadurch AsVs entweder gleich Null oder negativ werden.

4. Temperaturabfall beeinflußt Schlagfrequenz und Reizleitungsgeschwindigkeit in umgekehrtem Sinne als Temperaturanstieg; die Wirkung von Erwärmung und Abkühlung läßt sich in symmetrischen Kurvenbildern darstellen.

Literatur.

1. Gaskell, Philos. transact. Bd. 173 (3), S. 996. — 2. Engelmann, Über den Ursprung der Herzbewegungen und die physiologischen Eigenschaften der großen Herzvenen des Frosches. Pflügers Arch. Bd. 65, S. 109. — 3. v. Kries, Über eine Art polyrhythmischer Herztätigkeit. Arch. f. Phys. 1902, S. 477. — 4. Mac William, Journ. of Physiology 9, S. 182. — 5. H. E. Hering, Über sukzessive Heterotopie der Ursprungsreize des Herzens und ihre Beziehung zur Heterodromie. Pflügers Arch. Bd. 136, S. 466. — 6. Ganter und Zahn, Experimentelle Untersuchungen am Säugetierherzen über Reizbildung und Reizleitung in ihrer Beziehung zum spezifischen Muskelgewebe. Ebenda Bd. 145, S. 335. — 7. Amsler und Pick, Zur Pharmakologie der Wärmenarkose des Kaltblüterherzens. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 84, S. 52. — 8. Snyder, Der Temperaturkoeffizient der Frequenz des überlebenden Sinus des Froschherzens bei extremen Temperaturen und bei zunehmendem Alter des Präparates. Arch. f. Phys. 1907, S. 118. Derselbe, University of Californie publications. Physiology 1905, Vol. II, S. 141 und 146. Derselbe, American Journ. of Physiology 1906, Vol. 17, S. 350. — 9. Kanitz, Auch für die Frequenz des Säugetierherzens gilt die RGT-Regel. Pflügers Arch. Bd. 118, S. 601. — 10. Engelmann, Beobachtungen und Versuche am suspendierten Herzen. Ebenda Bd. 52, S. 357 und Bd. 56, S. 149. — 11. Hermann Straub, Zur Analyse des Elektrokardiogramms (nach Versuchen am isolierten Froschherzen). Zeitschr. f. Biologie Bd. 53, S. 499. — 12. J. Seemann, Elektrokardiogrammstudien am Froschherzen. Ebenda Bd. 59, S. 53. — 13. Ganter, Über den Temperaturkoeffizienten der Erregungsleitung im motorischen Froschnerven. Pflügers Arch. Bd. 146, S. 185. — 14. Gotch and Macdonald, Temperature and excitability. Journ. of Physiology Vol. XX, S. 247. — 15. Kronecker, Festschrift für Ludwig 1874, S. 179ff. — 16. Burdon-Sanderson, On the time-relations of the excitatory process in the ventricle of the heart of the frog. Journ. of Physiology Vol. II, S. 384. — 17. Snyder, Der Temperuturkoeffizient der Geschwindigkeit der Nervenleitung. Arch. f. Phys. 1907, S. 113. — 18. Ken Kuré, Über die Pathogenese der heterotopen Reizbildung unter dem Einflusse der extrakardialen Herznerven. Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. Bd. 12, Hft. 3, S. 389. — 19. Zahn, Experimentelle Untersuchungen über Reizbildung und Reizleitung im Atrioventrikularknoten. Pflügers Arch. Bd. 151, S. 247. — 20. Mangold und Kato, Über den Erregungsursprung im Vogelherzen. Ebenda Bd. 157, S. 1, 1914.

XII.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Wien.

Untersuchungen über die Giftfestigkeit des Reizleitungssystems und der Kammerautomatie. Nach Versuchen am isolierten Froschherzen.

(Ausgeführt mit Unterstützung der Fürst Liechtenstein-Spende.)

Von

Alfred Fröhlich und Ernst P. Pick.

(Mit 10 Kurven im Texte.)

»Herzlähmung« und »herzlähmende Substanzen« sind Begriffe, die so weit und von so allgemeiner Natur sind, daß die analysierende Experimentalmedizin darauf verzichten soll, sie anders als zum Zweck didaktischer Zusammenfassung zu gebrauchen. Die Erforschung der weitläufigen Beziehungen zwischen den verschiedenen, zum Herzstillstand führenden Faktoren ist eine jener gemeinsamen Aufgaben der Physiologie und experimentellen Pathologie und Pharmakologie, um deren Lösung alle drei Disziplinen emsig bemüht sind.

Daß Erlöschen seiner muskulären Kontraktilität das Herz stillstehen macht, ist selbstverständlich und leicht nachweisbar, da alsdann auch der stärkste künstliche Kontraktionsreiz unbeantwortet bleibt. Doch ist dieser Fall bei Prüfung der verschiedenen, das Gesamtherz stillstellenden Gifte nicht allzu häufig. Der sehr viel häufigere Fall ist der, daß sich das unter dem Einflusse eines »herzlähmenden« Giftes dauernd stillgestellte Herz für künstliche (mechanische, elektrische usw.) Reize ebenso oder fast ebenso zugänglich erweist, als das schlagende, allerdings mit dem Unterschiede, daß hier der Einzelreiz nur eine Einzelkontraktion, höchstens Gruppen

solcher nach sich zieht, nicht aber dauernde Rhythmik. Dann müssen wir annehmen, daß entweder die normale Reizbildung aufgehört hat, oder daß die Reizfortleitung gehemmt ist. Die Unterscheidung ist nicht immer leicht zu machen, doch scheint festzustehen, daß die normalen Reizerzeugungsstätten bei Vergiftungen des Herzens das Ultimum moriens darstellen. Daher kann am Froschherzen die Tätigkeit des Venensinus noch deutlich und regelmäßig sein, wenn Vorhöfe und Ventrikel durch ein Gift völlig ruhig gestellt sind. Es muß also der Übermittlung der normalen Herzbewegungsreize, mit anderen Worten, der Reizleitung — wenigstens in der Mehrzahl der Fälle — die entscheidende Rolle zukommen, und es wäre der Nachweis zu liefern, daß der Ventrikelstillstand am vergifteten Herzen durch Versagen der Reizzufuhr vom Oberherzen her bedingt ist. Ist dies der Fall, dann muß das Gift — zumindest in der gewählten Konzentration — seine Wirkung verlieren, wenn es gelingt, den Ventrikel unabhängig von der Reizleitung spontan — also automatisch — schlagen zu machen. Dies ist unzweifelhaft der Fall beim Ventrikel des Frosches, der durch eine an der Atrioventrikulargrenze gesetzte, dem zweiten Stannius-Versuche analoge Abschnürung vom Oberherzen getrennt ist. Frühere Untersuchungen (s. Wittich 37, Langendorff 16, Ludwig 18 und Luchsinger 17 u. a.) beweisen dies zur Genüge. Dabei ist es zunächst gleichgültig, ob man diese automatischen, mehr oder weniger regelmäßigen Ventrikelpulse als den Ausdruck einer einfachen Erstarkung vorgebildeter Reizbildungsstätten im Ventrikel (Engelmann 4, F. E. Hering 11, J. Seemann 38, F. B. Hofmann 12) oder als den Fortfall von Hemmungsimpulsen (Heidenhain 10, Langendorff, Ludwig) aufzufassen wünscht. Entscheidend ist das Selbständigwerden des Ventrikels, die Kammerautomatie. Die Regelmäßigkeit und Ausgiebigkeit der Kontraktionen des automatisch schlagenden Froschventrikels ist zumeist genügend groß, um den Vergleich der Wirksamkeit der zuvor (und zwar am selben Objekte) am Gesamtherzen erprobten Substanzen mit der am automatisch schlagenden Ventrikel zu ermöglichen. Erweist sich der isolierte, automatisch schlagende Ventrikel einem bestimmten Gifte gegenüber resistenter als das Gesamtherz, so ist bei erhaltener Tätigkeit des Sinus und der Vorhöfe zu folgern, daß es nicht die Reizerzeugung ist, welche das Mittel am Gesamtherzen in einer bestimmten Konzentration geschädigt hat, sondern die Reizleitung von den normalen Ursprungsstätten zum nichtautomatisch schlagenden Ventrikel.

Mit der Ermittlung dieser Verhältnisse beschäftigt sich nachstehende Untersuchung.

Versuchsanordnung.

Die Versuche wurden am Straubschen Froschherzpräparate an Eskulenten durchgeführt. Die Füllung der durch die Aorta in den Ventrikel eingeführten Glaskanüle betrug (soweit nicht ausdrücklich anders vermerkt) stets etwa 1 ccm Füllungsflüssigkeit. Als Füllungsflüssigkeit diente Ringerlösung, durch die ein Strom von Luft geleitet wurde; ein Unterschied gegenüber der Speisung mit reinem Sauerstoff konnte bei unseren Versuchen, die in die Monate Dezember 1917 bis April 1918 fielen, nicht festgestellt werden. Die zur Untersuchung gelangenden Gifte wurden durchweg in Ringer gelöst und aus graduierten Pipetten der Kanülenfüllungsflüssigkeit zugesetzt. Zunächst wurde die Menge Gift eruiert, deren Zusatz hinreichte, um den Ventrikel zu kürzerem oder längerem (in den meisten Fällen auch dauerndem) Stillstande zu bringen. Als solcher wurde ein Zustand aufgefaßt, in dem der — diastolische — Ventrikel keine mit bloßem Auge wahrnehmbaren Bewegungen mehr aufwies. Da aber in manchen Fällen bei dem gewählten Giftzusatze Sinus und Vorhof weiterschlugen, so zeichnen sich in solchen Fällen Vorhofsbewegungen an der Ventrikelkurve durch passive Mitnahme dieses Herzabschnittes ab, so daß dann ungeachtet des in den Protokollen notierten Ventrikelstillstandes die registrierte Herzkurve[1]) kleine Zacken aufweist.

War die den Ventrikel stillstellende Giftdosis ermittelt, so wurde das Herz durch wiederholten Wechsel der Füllflüssigkeit mit stets frischer Ringerlösung so lange ausgewaschen, bis volle Erholung eingetreten war. Der Versuch wurde, wenn nötig, wiederholt und sodann um die Atrioventrikulargrenze eine dünne Ligatur gelegt und fest zugezogen. Die unmittelbare Folge der Abschnürung des Ventrikels vom Oberherzen ist zumeist eine Serie frequenter, jedoch wenig ausgiebiger Ventrikelkontraktionen, der zunächst Stillstand des Ventrikels folgt, während Sinus und Vorhöfe weiterschlagen. Das weitere Verhalten des auf diese Weise vom Oberherzen funktionell isolierten Ventrikels kann verschieden sein: entweder (— der seltenste Fall —) bleibt der Ventrikel dauernd diastolisch stehen und kann auch durch mechanische Reize, wie Dehnung durch brüske Vermehrung des Inhaltes oder Berühren oder Kompression nicht wieder zu rhythmischer Tätigkeit gebracht werden. Oder aber (— ein gleichfalls nicht allzu häufiges Verhalten —) es nimmt der Ventrikel nach kurzem, eine bis mehrere Minuten währendem Stillstande seine rhythmische Tätigkeit von neuem mit einer Frequenz auf, die hinter der

1) Alle mitgeteilten Kurven sind von rechts nach links zu lesen.

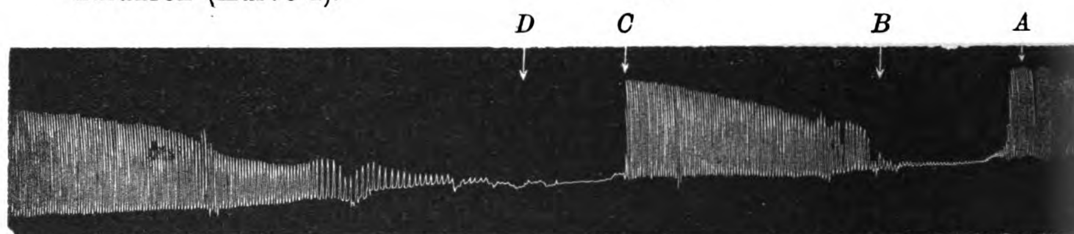
ursprünglich dem Gesamtherzen zu eigen gewesenen nur wenig zurückbleibt. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle liegt das Verhalten des isolierten Ventrikels ungefähr in der Mitte zwischen den geschilderten Grenzfällen: d. h. nach kürzerer oder längerer Zeit, die zwischen einigen wenigen bis zu 10—15 Minuten liegt, beginnt spontan eine neue Rhythmik im Ventrikel, die sich als automatisch dadurch erweist, daß sie von den gleichfalls schlagenden Vorhöfen völlig dissoziiert ist. Durchschnittlich bleibt die Frequenz der Kammerautomatie erheblich hinter der ursprünglichen Schlagzahl des Gesamtherzens zurück, die Kontraktionshöhe erscheint auf den Kurven — wohl meist infolge der verringerten Dehnbarkeit der Ventrikelbasis nach der Zuschnürung der Atrioventrikulargrenze — kleiner als vorher. Des öfteren ist auch die Kammerautomatie nicht dauernd, sondern es werden die einzelnen Pulse seltener und seltener, allmählich auch kleiner und bleiben schließlich ganz aus. Fast immer aber dauern sie lange genug an, um den Vergleich der Giftfestigkeit eines vom Oberherzen dominierten Froschventrikels mit der des vom Oberherzen isolierten, automatisch schlagenden bequem — allenfalls auch wiederholt — zu ermöglichen.

A. Substanzen, denen gegenüber der automatisch schlagende Ventrikel widerstandsfähiger ist als das Gesamtherz.

1. Chloroform.

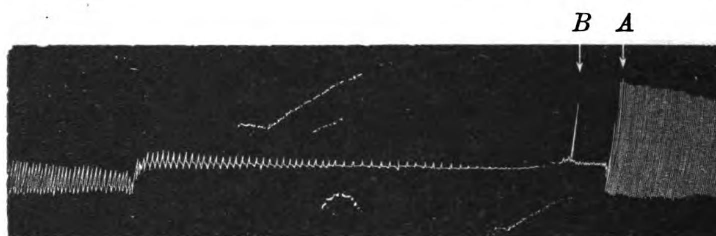
Als erste sei das Chloroform besprochen, dessen Wirkung den Ausgangspunkt dieser Untersuchungen bildete. Wenn von der unleugbar vorhandenen erregenden Wirkung auf das Vaguszentrum abgesehen wird, so kann die »herzlähmende« Wirkung des Chloroforms gegeben sein durch Versiegen der Reizerzeugung im Sinusknoten (Mac William 20, Rasche 26). Dafür spricht die mit steigender Chloroformdosierung zunehmende, durch Atropin nicht behebbare Pulsverlangsamung, die endlich zum diastolischen Herzstillstande führt. Es ist aber klar, daß auch Erschwerung der Reizleitung zum Ventrikel die Pulsfrequenz herabsetzen muß, wenn es zum Ausfall einzelner Kammerkontraktionen, zu Frequenzhalbierung usw. durch unvollständigen Herzblock kommt (Mac William 20, Rasche 26, Gaskell und Shore 9). Bei völliger Blockierung der Reizleitung muß der Ventrikel bei Chloroformvergiftung zu dauerndem Stillstande kommen: 0,6—0,7 ccm eines Chloroform-Ringergemisches 1 : 500 zugesetzt zu etwa 0,3 ccm Ringerlösung Kanüleninhalt (demnach, wie stets zu 1,0 ccm Gesamtvolumen ergänzt) genügen, um diastolischen

Stillstand des im normalen Verbande schlagenden Ventrikels herbeizuführen (Kurve 1).



Kurve 1. Eskulentenherz. Bei *A* Zusatz von 0,5 ccm eines Chloroform-Ringergemisches 1 : 500. Bei *B* Auswaschen der Kanüle mit Ringerlösung. Bei *C* Zusatz von 0,7 ccm eines Chloroform-Ringergemisches 1 : 500. Bei *D* Auswaschen mit Ringerlösung.

In einem Versuche wurde dann, ohne daß das Chloroformgemisch durch reine Ringerlösung ersetzt worden wäre, die Ligatur an der Atrioventrikulargrenze ausgeführt. Kurze Zeit nachher begann der Ventrikel zunächst schwache, dann immer kräftiger werdende Kontraktionen auszuführen, und zwar in einem von dem der abgeschnürten Vorhöfe gänzlich abweichenden Rhythmus (Kurve 2).



Kurve 2. Dasselbe Herz wie in Kurve 1. Bei *A* Zusatz von 0,6 ccm eines Chloroform-Ringergemisches 1 : 500. Bei *B* Ligatur in der Atrioventrikularfurche.

In einem anderen Versuche wurde das Herz, das durch 0,7 ccm Chloroform-Ringer 1 : 500 dauernd stillstand, durch Auswaschen des Giftes mit reiner Ringerflüssigkeit wieder zu normaler, kräftiger Tätigkeit gebracht und sodann die Abschnürung des Ventrikels vorgenommen. Es folgte ausnehmend kräftiges automatisches Pulsieren der Kammer. Nachdem dieses einige Zeit bestanden hatte, wurde — wie vorher — neuerlich 0,7 ccm Chloroform-Ringer 1 : 500 in die Kanüle eingebracht. Der automatisch schlagende Ventrikel wurde zunächst in seiner Tätigkeit allerdings sehr bedeutend geschwächt. Diese Schwächung dauerte aber nur kurze Zeit; allmählich wurden die Kontraktionen trotz permanenter Einwirkung des Chloroforms immer stärker. Sodann wurde der Kanüleninhalt mit einer Pipette abgesaugt und in ein anderes Herz, das gleichfalls an einer **Straub**-

schen Kanüle rhythmisch kräftig schlug, übertragen — mit dem Resultate, daß es zum sofortigen dauernden Ventrikelstillstande kam. Damit war der Beweis geliefert, daß das Wiederschlagen des automatisch tätigen Ventrikels nicht etwa durch Abdunsten des Chloroforms und Verminderung der Chloroformkonzentration, sondern in der geringeren Giftempfindlichkeit des automatisch tätigen Ventrikels begründet war.

2. Dichloren (Dichloräthylen).

Die Eigenschaften und Wirkungen des zweifach chlorierten Äthylens sind von Wittgenstein (36) neuerdings eingehend studiert worden. Gewisse Qualitäten, insbesondere seine Eigenschaft, in narkotisch wirkenden Dosen am Herzen, an den Gefäßen und in den parenchymatösen Organen keinerlei dauernde nachweisbare Veränderungen herbeizuführen, befähigen es, dem Chloroform vorgezogen zu werden.

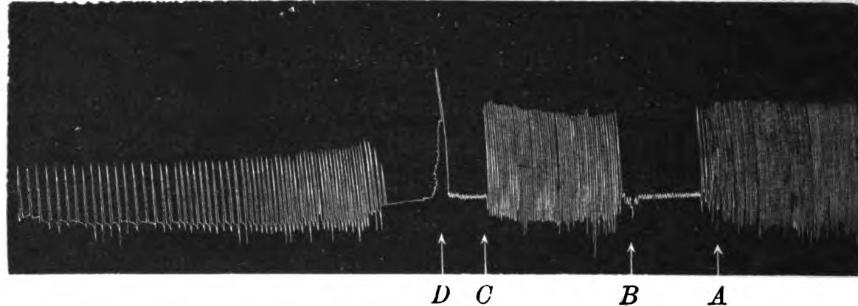
Die Untersuchung am Froschherzen ergibt, daß Hinzufügen von 0,2 ccm Dichloren 1 : 200 zum Inhalte der Straubschen Kanüle das Herz zu dauerndem, fast sofortigem Stillstande bringt, der durch Auswaschen sehr leicht beseitigt werden kann, daß aber dieselbe Menge Dichloren den automatisch schlagenden Froschventrikel in seiner Tätigkeit bloß schwächt ohne ihn stillzustellen.

3. Morphium.

Während ältere Angaben (Albers 1, Nunneley 24, Witkowski 35) die relative Intaktheit des Froschherzens gegenüber der Einwirkung von Morphium hervorheben, geht ohne weiteres aus unseren Versuchen hervor, daß Morphium das isolierte Froschherz schädigt. Schon Zusatz von 0,4 ccm einer 1 %igen Lösung von Morph. hydrochl. bewirkte zunächst Arhythmie und Kontraktionsabschwächung mit darauffolgender Frequenzabnahme, und ein solcher von 0,5 ccm erzeugt Ventrikelstillstand. Sodann wurde an dem durch Morphium stillgestellten Ventrikel ohne vorausgegangene Auswaschung des Giftes die Ligatur angelegt, worauf kräftige Kammerautomatie einsetzte, die allerdings nach etwa 20 Minuten zunehmend schwächer wurde, so daß nach etwa 30 Minuten der Ventrikel neuerdings zu schlagen aufhörte; seine mechanische Erregbarkeit war erhalten. Noch deutlicher geht die Resistenz der Kammerautomatie gegen Morphium aus Kurve 3 hervor.

In diesem Versuche war das Gesamtherz durch Zusatz von 0,5 ccm 2 %iger Morph. hydrochl.-Lösung zum Stillstand gebracht worden, sodann wurde, ohne das Morphium auszuwaschen, der Ventrikel ab-

geschnürt. Nach etwa 3 Minuten setzte Kammerautomatie ein, die zwar nach einiger Zeit arhythmisch und weiterhin zunehmend schwächer wurde; der automatisch schlagende Ventrikel blieb aber auch nach etwa 15 Minuten nicht völlig ruhig und begann nach Auswaschung des Giftes wieder kräftig zu pulsieren.



Kurve 3. Eskulentenherz. Bei *A* Zusatz von 0,5 ccm einer 2%igen Lösung von Morph. hydrochlor. in Ringer. Bei *B* Auswaschen der Kanüle mit Ringerlösung. Bei *C* neuerlicher Zusatz von 0,5 ccm einer 2%igen Lösung von Morph. hydrochlor. in Ringer. Bei *D* Ligatur in der Atrioventrikularfurche.

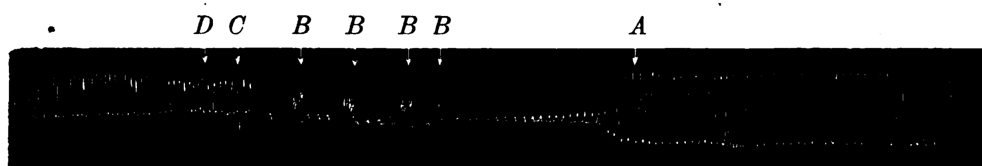
4. Kodein.

Kodein wirkt nach v. Schröder (30) auf das Froschherz mit Frequenzverminderung, jedoch ohne Arhythmie zu erzeugen. Nach unseren Versuchsresultaten ist Kodein giftiger als Morphin. Schon die gleiche Menge — 0,5 ccm einer 2‰igen Lösung von Codeinum phosphoricum — bringt das Gesamtherz zum Stillstande, und die dann nach Anlegung der Ligatur erscheinende Kammerautomatie ist viel weniger ausgiebig und regelmäßig. Immerhin schlägt der stets unter der gleichen Giftkonzentration stehende isolierte Ventrikel noch weiter, während er im physiologischen Zusammenhange von ihr stillgestellt worden war.

5. Optochin.

Die ersten systematischen Untersuchungen über die Einwirkung von Chinin und seinen Derivaten auf das Froschherz hat Santesson (29) am Williams-Apparat ausgeführt; in seinen Versuchen hat Chinin bereits in einer Verdünnung von 1 : 1500 einen sofortigen diastolischen Stillstand herbeigeführt, in einer Verdünnung von 1 : 5000 in wenigen Minuten das Herz in Diastole stillgesetzt. Santesson faßt die Chinabasen im wesentlichen als Herzmuskelgifte auf. Fréderic q und Terroine (6) sahen, daß 1%ige Lösungen verschiedener Chinabasen isolierte Herzen von Landschildkröten zum diastolischen Stillstand brachten, und schließlich beobachtete neuerdings Biberfeld (2), daß

isolierte Eskulentenherzen bei Straubscher Versuchsanordnung schon deutlich geschädigt wurden, wenn der Ringerflüssigkeit Chinin 1 : 5000 zugesetzt wurde und daß eine Chininkonzentration von 1 : 2500 einen, wenn auch reparablen, jene von 1 : 1000 einen irreparablen diastolischen Stillstand erzeugte. Schließlich sei hier auf die von Starkenstein (32) gemachte, wichtige Beobachtung hingewiesen, daß der am Froschherzen durch Glyoxylsäure erzeugte Pulsus alternans durch Chinin behoben werden kann. In unseren Versuchen verwendeten wir das von Morgenroth und Halberstädter (21) zuerst auf seine bakterizide Wirkung studierte Äthylhydrokuprein (Optochin), dessen Giftwirkungen Smith und Fantus (31) in Versuchen an Fröschen, Mäusen, Meerschweinchen, Hunden mit jenen des Chinins verglichen und als intensiver bezeichneten; im speziellen bedingt das Optochin im Gegensatz zu Chinin nicht allein eine Schwächung der Systole, sondern auch Schwächung der Diastole, so daß eine Mittelstellung resultiert, wie auch wir sie in unseren Versuchen sehen (s. Kurve 4). Die Wirkung



Kurve 4. Eskulentenherz. Bei *A* Zusatz von 0,3 ccm einer 1 $^0/_{00}$igen Lösung von Optochinum hydrochloricum in Ringer. Bei *B* Auswaschen mit Ringerlösung bis zur völligen Erholung des Herzens. Dann bei *C* Ligatur in der Atrioventrikularfurche. Der Ventrikel schlägt automatisch. Bei *D* Zusatz von 0,3 ccm einer 1 $^0/_{00}$igen Lösung von Optochinum hydrochloricum in Ringer.

des Chinins und Optochins wird von den genannten Autoren als auf das Protoplasma der Herzmuskelfasern gerichtet aufgefaßt.

In unseren Versuchen haben wir mit Optochin in einer Verdünnung von 1 : 3000 keinen Stillstand in völliger Diastole gesehen; nach Füllung der Kanüle mit Optochin 1 : 3000 bleibt das Herz zwar nach kurzer Zeit stehen, jedoch in unvollständiger Erschlaffung (Kurve 4) und beim Auswaschen mit Ringerlösung zeigt sich am Ventrikel eine ausgesprochene Neigung zur Kontraktur, die erst nach längerer Zeit schwindet. In dieser Phase schlagen auch die Vorhöfe nur schwach. Allmählich schwindet die Giftwirkung, das Herz schlägt erst schwach, dann arhythmisch und stärker, bis endlich wieder normale Pulse auftreten. Nach der Ligatur war kräftige Kammerautomatie vorhanden, die sich gegenüber der gleichen Optochinkonzentration (1 : 3000) sehr resistent erwies. Wie aus der Kurve hervorgeht, war innerhalb von etwa 15 Minuten nicht einmal eine Abnahme der Pulshöhen zu sehen.

6. Strychnin.

Von Verworn (34) wurde der diastolische Herzstillstand, der an subkutan mit Strychnin vergifteten Fröschen zustande kommt, auf direkte Herzlähmung bezogen, weil er auch nach doppelseitiger Vagusdurchschneidung erscheint. Igersheimer (13), der die Strychninwirkung auf das in situ belassene und auf das isolierte Froschherz näher analysiert hat, kam zu den Ergebnissen, daß Strychnin in großen Dosen das Froschherz unter Pulsverlangsamung schwächt, in sehr großen Dosen zum diastolischen Stillstande bringt und daß der Angriffspunkt des Strychnins im Herzen der muskulo-motorische Apparat, insbesondere die nervösen Zentren seien. Das isolierte, am Williams-Apparate schlagende Froschherz wurde durch Strychninum hydrochloricum 1 : 20000 innerhalb von 2 Minuten zum diastolischen Stillstande gebracht. Der Herzmuskel aber blieb für Berührung und elektrische Reize erregbar, gleichgültig ob die Reize am Sinus, den Vorhöfen oder am Ventrikel appliziert wurden (ebenda S. 83). Da nach Entfernung der Giftlösung der stillstehende Ventrikel durch Kampfer zu neuer Tätigkeit angeregt werden konnte, schloß Igersheimer auf die erwähnte Lähmung der muskulo-motorischen Apparate, insbesondere der nervösen Zentren durch Strychnin.

In unseren Versuchen wurde das nach Straub arbeitende isolierte Froschherz durch Strychninum nitricum 1 : 2000 in sofortigen diastolischen Stillstand versetzt (Kurve 5). Nach der Ligatur ent-



Kurve 5. Eskulentenherz. ... atz von 1 ccm ein... Strychninum nitri... Bei B Auswa...



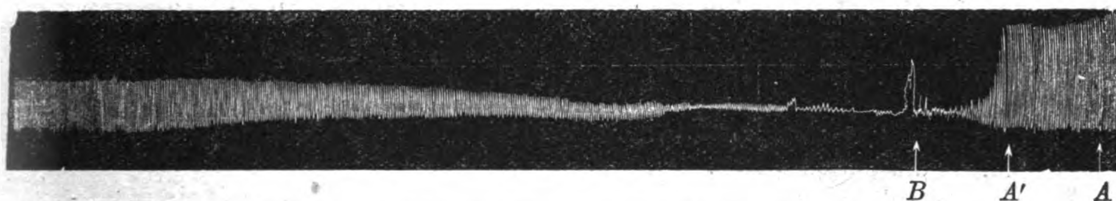
... von ... D Zus...

wickelte sich eine recht gute Kammerautomatie, die durch die gleiche Strychninmenge erst nach geraumer Zeit (22 Minuten) abgeschwächt und nicht aufgehoben wurde (Kurve 6).

7. Kampfer.

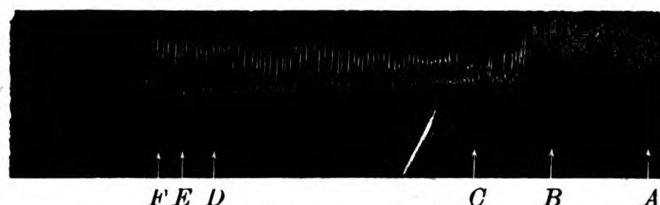
Die anregende kontraktionsverbessernde Wirkung des Kampfers auf das Froschherz, die er in therapeutischen Konzentrationen (1 : 10 000 bis 1 : 20 000) hat, geht verloren und in eine ungünstige über, wenn man höhere Konzentrationen (1 : 2000) anwendet. Näheres darüber findet sich bei Böhme (3), van den Velden (33), Joachimoglu (15), Plant (25), sowie bei A. Fröhlich und M. Großmann (7).

Das an der Straubschen Kanüle arbeitende Froschherz wurde in unseren Versuchen durch 1,0 ccm Kampfer-Ringerlösung 1 : 1400 zum Stillstande gebracht (Kurve 7). Die Beseitigung der Giftwirkung



Kurve 7. Eskulentenherz. Bei *A—A′* Zusatz von 1 ccm Kampfer-Ringerlösung 1 : 1400. Bei *B* Ligatur in der Atrioventrikularfurche. Während des übrigen Teiles der Kurve zeigt der Ventrikel — stets unter Kampferwirkung — lebhafte Peristaltik, aber keine geordnete Ventrikeltätigkeit.

ist insofern nicht sehr leicht, als dem Wiedererscheinen regelmäßiger Kammerarbeit eine lange Periode peristaltischer Bewegungen dieses Herzteiles vorausgeht (Kurve 7). Immerhin gelingt es zu zeigen, daß der unter Kampferwirkung stehende abgeschnürte Ventrikel bei der gleichen Konzentration des Kampfers wie oben (1 : 1400) geordneter kräftiger Kontraktionen fähig ist (Kurve 8).

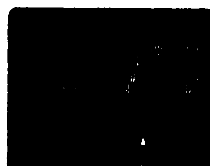


Kurve 8. Eskulentenherz. Bei *A* Anlegung der Ligatur in der Atrioventrikularfurche; es entwickelt sich gute, schnelle Kammerautomatie. Bei *B* Zusatz von 1 ccm Kampfer-Ringerlösung 1 : 1400. Von *C—D* Kammerautomatie ohne Peristaltik. Bei *E* Auswaschen der Kanüle mit Ringerlösung. Bei *F* Zusatz von 1 ccm Kampfer-Ringerlösung 1 : 1000.

Die von Joachimoglu beobachtete, etwa 15 Minuten, 20 Minuten bis $1^1/_2$ Stunden nach dem diastolischen Stillstande sich einstellende »spontane Reversibilität« des Gesamtherzens kommt in unseren Versuchen, in welchen die Aktion des abgeschnürten Ventrikels schon nach einigen Minuten einsetzt, nicht in Frage.

8. Muskarin.

Der diastolische Stillstand des Froschherzens nach Muskarinvergiftung ist bekannt, ebenso, daß bei der üblichen intravenösen Applikation des Giftes die Vorhöfe lange vor dem Ventrikel stehen bleiben, und zwar deshalb, weil sie die Kontraktionsfähigkeit verlieren, während die des Ventrikels bekanntlich erhalten bleibt (Schmiedeberg und Koppe[1]), Boehm[2]), Bethe[3]), Loewi und Ishizaka 14).



Kurve 9. Eskulentenherz. Bei *A* Zusatz von 0,1 ccm einer Lösung von Muskarinpikrat; diastolischer Herzstillstand.

Mit unserer Versuchsanordnung geprüft, zeigt sich, daß der an der Atrioventrikulargrenze abgeschnürte, automatisch schlagende Froschventrikel bei Vergiftung mit einer Muskarinmenge kräftig und auch rhythmisch weiterschlägt, die vorher dasselbe Gesamtherz in kürzester Zeit diastolisch stillgestellt hatte (Kurve 9 und 10). Bemerkenswert ist, daß



Kurve 10. Dasselbe Herz wie in Kurve 9. Bei *A* Ligatur in der Atrioventrikularfurche. Bei *B* Zusatz von 0,1 ccm derselben Lösung von Muskarinpikrat wie in Kurve 9.

bei der hier angewandten Versuchsanordnung nach Straub die Vergiftung retrograd fortschreitet, indem zuerst der Ventrikel und dann die Vorhöfe ihre rhythmische Tätigkeit einstellen; diese »rückläufige« Vergiftung des Gesamtherzens erklärt sich einfach dadurch, daß das

---

1) O. Schmiedeberg und R. Koppe, Das Muskarin. Das giftige Alkaloid des Fliegenpilzes usw. Leipzig 1869.

2) R. Boehm, Studien über Herzgifte. Würzburg 1871.

3) A. Bethe, Allgemeine Anatomie und Physiologie des Nervensystems. Leipzig 1903, S. 443 ff.

durch die in der Aorta eingebundene Trichterkanüle der Speiseflüssigkeit zugesetzte Gift zunächst nur mit dem Ventrikel in unmittelbare Berührung kommt und erst später durch Diffusion in die Vorhöfe eindringt.

B. Substanzen, denen gegenüber der automatisch schlagende Ventrikel nicht widerstandsfähiger ist als das Gesamtherz.

In diese Kategorie fallen nach unseren Experimenten Äthylalkohol (25%ig), Parakodin (Knoll) (1%ig), Natrium glycocholicum (2%ig), Cocain. hydrochlor. (1 : 5000), Chloralhydrat (1 : 400) und Methylalkohol (33%ig). Diese sechs Körper lassen sich in zwei Gruppen gliedern.

a) Kokain, Chloralhydrat und Methylalkohol.

Diese drei Substanzen bringen, in passenden Mengen der Kanülenflüssigkeit zugesetzt, sowohl das Gesamtherz als auch den nach Ligatur in der Atrioventrikularfurche abgeschnürten, automatisch schlagenden Ventrikel zu dauerndem, diastolischen Stillstand. Die zur Stillstellung des Gesamtherzens erforderlichen Konzentrationen sind hierbei dieselben wie zu der des isolierten Ventrikels. Der Ventrikel bleibt aber in beiden Fällen für künstliche (mechanische) Erregungen reizbar und antwortet auf Berühren, leichtes Komprimieren usw. mit je einer mehr oder weniger kräftigen Kontraktion.

Ob die mechanische Erregbarkeit der automatisch arbeitenden Kammer durch die zugeführte Giftlösung eine Abschwächung erfahren hat, haben wir nicht näher untersucht. Uns genügte die Feststellung, daß der in diastolischen Stillstand versetzte Kammermuskel noch erregbar blieb, da dadurch der Beweis erbracht war, daß das fragliche Gift nicht die Kontraktilität der Herzmuskelfasern aufgehoben hatte. Es war danach zu schließen, daß der Herzstillstand durch Lähmung der de norma untergeordneten, nach der Ligatur in der Atrioventrikularfurche selbständig gewordenen Reizerzeugungsstätten im Ventrikel herbeigeführt worden war.

b) Äthylalkohol, Parakodin (Knoll), Natr. glycocholicum.

Auch diese drei Körper bringen sowohl das Gesamtherz als auch den automatisch schlagenden Ventrikel in annähernd gleichen Konzentrationen zum Stillstand. Nur ist im Gegensatz zu den in der Gruppe a) angeführten Substanzen die Reizbarkeit des abgeschnürten Ventrikels für mechanische Reize aufgehoben. Aus diesem Verhalten muß geschlossen werden, daß jedenfalls eine Lähmung der

kontraktilen Elemente selbst vorliegt. Ob sich dahinter noch eine Lähmung der reizerzeugenden Apparate im Ventrikel verbirgt, kann nicht entschieden werden, da die erstgenannte Lähmung die zweite verdeckt.

Diskussion der Versuchsergebnisse.

Die unter A. 1.—8. angeführten Substanzen Chloroform, Dichloren, Morphium, Kodein, Optochin, Strychnin, Kampfer und Muskarin bringen in bestimmten Konzentrationen das isolierte Froschherz rasch zum Stillstande. Dieselben Konzentrationen dieser Substanzen aber haben gegenüber den automatisch erfolgenden Kontraktionen des an der Atrioventrikulargrenze abgeschnürten Ventrikels keine oder sehr viel schwächere Wirksamkeit. Es kann somit der Ventrikelstillstand des mit ihnen vergifteten Gesamtherzens nur so erklärt werden, daß er durch Ausbleiben der dem Ventrikel de norma vom Venensinus zufließenden Kontraktionsimpulse zustande kommt, sowie der Ventrikel ja auch nach Anlegung der ersten Stannius-Ligatur stillsteht. Da aber der erwähnte Ventrikelstillstand nach Vergiftung mit den genannten Körpern auch bei Fortschlagen des Venensinus sich einstellt, so kann die Erklärung für ihn nur in einem Versagen der Reizleitung gefunden werden, zumal ja die direkte Erregbarkeit des Ventrikels für künstliche Reize hierbei stets erhalten bleibt.

Die unter diesen Bedingungen durch Chloroform, Dichloren, Morphium, Kodein, Optochin, Strychnin, Kampfer und Muskarin erzeugte »Herzlähmung« ist also der Hauptsache nach nichts anderes als eine Schwächung oder Lähmung der Reizleitung.

Selbstverständlich kommt der Ventrikel auch zum Stillstande, wenn beispielsweise die Chloroformvergiftung so intensiv ist, daß Sinus und mit ihm die Vorhöfe gelähmt sind, demnach die Intaktheit oder Beeinträchtigung der Reizweiterleitung zunächst gar nicht in Frage kommt. Da es aber auch mit Chloroform leicht gelingt, eine Giftkonzentration zu finden, in der der Ventrikel steht, Sinus und Vorhöfe aber weiterschlagen, so kann man auch für den oben erwähnten Fall annehmen, daß die Reizleitung nicht normal geblieben sein kann[1]).

1) Für das Chloroform ist im übrigen zuzugeben, daß auch die Reizbarkeit und Reizerzeugung des damit vergifteten Ventrikels abnimmt, da die Wirkung von Substanzen, welche sonst die Automatie unvergifteter Froschkammern erregen, durch kleine Chloroformmengen verringert oder aufgehoben wird.

Für den Kampfer liegt ein scheinbarer Widerspruch mit der vorgebrachten Ansicht darin, daß er nach Fröhlich und Großmann erleichternd auf die durch Strophanthin geschwächte Reizübertragung von den Vorhöfen auf den Ventrikel wirkt (vgl. S. 191 a. a. O.). Diese therapeutische Reizleitungsverbesserung kommt aber nur wenig konzentrierten Kampferlösungen zu. In stärkeren Lösungen (in unseren Versuchen etwa 1 : 1400), welche den an der Straubschen Kanüle arbeitenden Froschventrikel unverzüglich zu dauerndem diastolischen Stillstand bringen, leidet die Reizleitung, da der automatisch schlagende Ventrikel trotz fortdauernder Einwirkung der konzentrierten Kampferlösung rhythmisch und sogar ohne Kammerperistaltik (vgl. S. 259) zu schlagen imstande ist.

Die Wirkung des Muskarins scheint auf den ersten Blick von der der übrigen wirksamen Substanzen abzuweichen: sie beruht ja nicht auf einer Lähmung, sondern auf einer Erregung bestimmter intrakardialer Elemente, nämlich der postganglionären Vagusendigungen. Dadurch wird bekanntlich im Sinne der Engelmannschen Analyse u. a. sowohl Reizbildung als auch Reizleitung negativ beeinflußt. Es bleibt also das Herz analog der auf S. 253 geschilderten schweren Vergiftung mit Chloroform in allen seinen Teilen stehen; nur ist, was dort Lähmung war, hier Erregung.

Die Ventrikelautomatie aber ist der Muskarinwirkung entrückt; der nach Abschnürung an der Atrioventrikulargrenze automatisch schlagende Froschventrikel wird durch Muskarin nicht in diastolischen Stillstand versetzt. War er nach Muskarinvergiftung des nach Straub arbeitenden Gesamtherzens diastolisch stehen geblieben, so konnte das nur bedingt sein durch Hemmung der normalen Reizbildung und der Reizleitung. Mit diesem Nachweise erledigen sich auch die Anschauungen mancher Autoren (Gaskell 8, Rhodius und Straub 27) über die myogene Natur der Muskarinwirkung; der diastolische Herzstillstand kann zweifellos völlig unabhängig von der Muskulatur des Ventrikels und seiner automatischen Apparate erfolgen.

Die Ursache der Erscheinung, daß trotz der Erregung der vagalen Endapparate durch Muskarin die Kammerautomatie intakt bleibt und in Aktion tritt, mag zum Teil auch darin gelegen sein, daß in gleicher Weise wie am Säugetierherzen (Rothberger und Winterberg 28, H. E. Hering 11) auch am Froschherzen der Einfluß des Vagus auf die in den Kammern gelegenen tertiären Reizerzeugungszentren nur von untergeordneter Bedeutung oder völlig wirkungslos ist.

Das von uns wegen seiner erhöhten Giftigkeit als Repräsentant der Chinabasen gewählte Optochin setzt das Gesamtherz rasch in diastolischen Stillstand. Daß jedoch auch dieser nicht, wie Santesson und neuerdings auch Smith und Fantus annehmen, muskulären Ursprungs sein kann, beweist die völlige funktionelle Intaktheit der automatischen Kammerapparate während des Optochinstillstands des in toto vergifteten Herzens.

Außer den angeführten acht Substanzen gibt es sicherlich noch viele andere Herzmittel, denen gegenüber der automatisch schlagende Ventrikel sich gleichfalls relativ resistent erweist. Nur gelingt bei einigen davon der Nachweis deswegen schwer, weil eine von diesen Mitteln abhängige Kontraktur der Ventrikelmuskelfasern ein rhythmisches Schlagen unmöglich macht, wie es beispielsweise bei der Wirkung von Strophanthin der Fall ist.

Andere von uns geprüfte Mittel dagegen haben nicht allein das Gesamtherz, sondern auch den abgeschnürten Ventrikel schwer geschädigt, sei es daß die tertiären Reizerzeugungszentren bei völliger Erhaltung der Muskelerregbarkeit vergiftet worden sind, sei es, daß die Muskulatur ihre Ansprucbsfähigkeit auf Reize, die von den tertiären Zentren ausgehen, eingebüßt hat. Zu der ersten Gruppe, welche ohne Schädigung der Muskulatur die ventrikulären Reizerzeugungsapparate unempfindlich macht, gehören Kokain (als Cocain. hydrochlor. 1 : 5000 geprüft), Chloralhydrat (1 : 400) und Methylalkohol, der, in einer 33 %igen Lösung angewendet, zunächst noch wie Kokain und Chloralhydrat die Muskulatur für mechanische und elektrische Reize empfänglich läßt, um sie nach einiger Zeit ebenfalls unerregbar zu machen. In die zweite Gruppe fallen Äthylalkohol (25 %ig), Parakodin (Knoll) (1 %ig) und Natrium glycocholicum (2 %ig), welche mit dem diastolischen Stillstande eine typische, mechanischen und elektrischen Reizen unzugängliche Muskellähmung erzeugen.

Es bedarf naturgemäß nicht besonderer Erwähnung, daß die Grenzen, welche zwischen Lähmung der motorischen Ventrikelapparate und der Muskulatur liegen, nicht scharf sind und daß je nach Dosis und Einwirkungsdauer der Gifte bald die Erregungszentren allein, bald diese und die Ventrikelmuskulatur ergriffen sein werden. In diesem Zusammenhange ist es nicht ohne Interesse, daß die durch Hydrierung des Kodeins verstärkte lähmende Wirkung des Parakodins (Knoll) auch hier ein Übergreifen der Lähmung vom Reizleitungssystem und den ventrikulären Erregungszentren auf die Muskulatur des Ventrikels begünstigt.

Literatur.

1. Albers, Das Opium und Affium, seine Basen usw. Virchows Arch. 1863. — 2. Biberfeld, Joh., Zur Kenntnis der Kreislaufswirkung einiger Chinaalkaloide und ihres Verhaltens im Organismus. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 79, S. 361, 1916. — 3. Böhme, A., Über die Wirkung des Kampfers auf das durch Chloralhydrat vergiftete Froschherz. Ebenda Bd. 52, S. 346, 1905. — 4. Engelmann, Th. W., Der Versuch von Stannius, seine Folgen und deren Deutung. Arch. f. Physiol. 1903, S. 505. — 5. Eulenburg und Simon, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1865, S. 426. — 6. Frédericq und Terroine, Journ. de phys. et de path. génér. Bd. 15, S. 961. — 7. Fröhlich, A. und Großmann, M., Die Wirkung des Kampfers auf das Strophanthin-vergiftete Froschherz. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 82, S. 177, 1917. — 8. Gaskell, Journ. of physiolog. Vol. 3, S. 61, s. auch Schäfers Textbook Vol. 2, S. 22. — 9. Gaskell und Shore, Brit. med. Journ. 1893, Vol. I, S. 105, 164 und 222. — 10. Heidenhain, zitiert nach Langendorff, a. a. O. S. 89. — 11. Hering, H. E., Über den Stanniusschen Versuch und seine Modifikationen am Herzen der Säugetiere und des Menschen. Pflügers Arch. Bd. 145, S. 229, 1912. — 12. Hofmann, F. B., Die Automatie des Herzens und seiner Teile. Sitzungsber. d. Ges. zur Beförder. d. gesamten Naturwissenschaften zu Marburg 1916, Nr. 6. — 13. Igersheimer, J., Über die Wirkung des Strychnins auf das Kalt- und Warmblüterherz. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 54, S. 73, 1906. — 14. Ishizaka, T. und Loewi, O., Über die Wirkung von Muskarin auf das nicht oder unzureichend gespeiste Froschherz und die Gegenwirkung von Kalziumsalz. Zentralbl. f. Physiol. 1905, S. 593. — 15. Joachimoglu, G., Vergleichende Untersuchungen über die Wirkungen des d-, l- und i-Kampfers. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 80, S. 259, 1917. — 16. Langendorff, O., Studien über Rhythmik und Automatie des Froschherzens. Arch. f. Physiol. 1884, Supplement-Bd. S. 1. — 17. Luchsinger, Zur Physiologie der irritablen Substanzen. Bonn 1879. — 18. Ludwig, Lehrbuch der Physiologie des Menschen. Leipzig und Heidelberg Bd. II, S. 95. — 19. Ludwig, J. M. und Luchsinger, B., Zur Physiologie des Herzens. Pflügers Arch. Bd. 25, S. 229, 1881. — 20. MacWilliam, Further researches on the physiology of the mammalian heart. Journ. of Phys. Bd. 25, S. 233, 1899. — 21. Morgenroth und Halberstädter, Berl. klin. Woch. 1910, S. 646 und 1911, S. 1558. — 22. Morgenroth und Kaufmann, Zeitschr. f. Immunitätsforschung Bd. 15, S. 6, 1912 und Bd. 18, S. 2, 1913. — 23. Morgenroth und Levy, R., Berl. klin. Woch. 1911. S. 1560 und 1979. — 24. Nunneley, On the action of some alcaloids on the heart of the frog. Practitioner 1870. — 25. Plant, O. H., Experiments on the cardiac action of camphor. Journ. of pharmacology and exper. therapeut. Vol V, S. 571, 1913/1914. — 26. Rasche, A., Über eigentümliche Veränderungen der Herztätigkeit unter dem Einflusse von Chloroform. Zeitschr. f. Biolog. Bd. 55, S. 469, 1911. — 27. Rhodius, R. und Straub, W., Studien über Muskarinwirkung am Froschherzen usw. Pflügers Arch. Bd. 110, S. 492, 1905. — 28. Rothberger und Winterberg, Über scheinbare Vaguslähmung (bei Muskarin, Physostigmin und anderen Giften sowie intrakardialer Drucksteigerung). Ebenda Bd. 132, S. 237, 1910. — 29. Santesson, C. G., Über die Wirkung einiger Chinaalkaloide auf das isolierte Froschherz und auf den Blutdruck des Kaninchens (Anhang). Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 32, S. 327, 1893. S. auch Eulenburg und Simon a. a. O. — 30. Schröder, W. v., Untersuchungen über die pharmakologische Gruppe des

Morphins. Ebenda Bd. 17, S. 114, 1883. — 31. Smith, M. J. und Fantus, B., The comparative pharmacologic action of ethylhydrocuprein (optochin) and quinine. The journ. of pharmacology and experimental therapeutics Vol. 8, S. 53, 1916. — 32. Starkenstein, E., Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. Bd. 4, S. 10, 1907. — 33. van den Velden, Zentralbl. f. Herz- u. Gefäßkrankh., VIII. Jahrg., Nr. 3—6, 1916. — 34. Verworn, M., Zur Kenntnis der physiologischen Wirkungen des Strychnins. Arch. f. Anat. und Physiol. 1900, S. 385. — 35. Witkowski, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 7, S. 269; daselbst die ältere Literatur. — 36. Wittgenstein, H., Pharmakologische Untersuchungen über Dichloräthylen als Narkotikum. Ebenda Bd. 83, S. 235, 1918. — 37. Wittich, v., Über die Abhängigkeit der rhythmischen Bewegungen des Herzens von den Herzganglien. Königsberger med. Jahrbücher Bd. I, Hft. 1 und 2, S. 15, 1858. — 38. J. Seemann, Über das Elektrokardiogramm bei den Stanniusligaturen. Ein Beitrag zur Deutung der Wirkung ihrer Folgen. Zeitschr. f. Biologie Bd. 57, S. 545, 1912.

XIII.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Wien.

Unwirksamkeit der Stannius-Ligatur an Froschherzen unter dem Einflusse parasympathischer Gifte.

Ein Beitrag zur Frage der Kammerautomatie.

(Ausgeführt mit Unterstützung der Fürst Liechtenstein-Spende.)

Von

Alfred Fröhlich und Ernst P. Pick.

(Mit 3 Kurven im Texte.)

Nach Abtrennung des Froschventrikels vom Vorhof durch Schnitt oder Ligatur entwickelt sich leicht automatisches Schlagen der Kammer[1]). Es bedarf aber durchaus nicht so radikaler Methoden, um den Ventrikel zu automatischer Tätigkeit zu veranlassen. So führt nach Bayliss und Starling (1) am durch Abklemmung des Hisschen Bündels zum Stillstande gebrachten Hundeventrikel — nach Entfernung der Klemme — Acceleransreizung automatische Tätigkeit der Herzkammern herbei, offenbar weil sie die Tätigkeit der tertiären Reizerzeugungsstätten im Ventrikel direkt anregt, vielleicht auch die Reizbarkeit des stillstehenden Ventrikels gegenüber vorhandenen, jedoch unterschwelligen Kontraktionsreizen steigert.

Nach den Versuchen von Rothberger und Winterberg (2) genügt Sensibilisierung der unverletzten Herzkammern durch intravenöse Injektion von Chlorbarium (oder Chlorkalzium), um nach darauffolgender Acceleransreizung Anfälle von paroxysmaler — ventrikulär entstehender — Tachykardie erscheinen zu lassen. In diesem Falle liegt eine so außerordentliche Steigerung der Reizbarkeit im Ventrikel durch Barium vor, daß nunmehr die durch die Accelerans-

---

1) A. Fröhlich und E. P. Pick, Untersuchungen über die Giftfestigkeit des Reizleitungssystems und der Kammerautomatie. Dieses Archiv Bd. 84, S. 250.

reizung im Ventrikel selbst produzierten, an Zahl stark vermehrten Herzreize die anfallsweise Erhöhung der Schlagzahl der Kammern bedingen. Acceleransreizung vermag aber auch die Reizleitung zwischen den oberen Herzabschnitten und den Kammern günstig, also in positiv-dromotropem Sinne, zu beeinflussen. Dies beweisen Versuche von Bayliss und Starling, aus denen hervorgeht, daß die bei künstlich hervorgerufener Umkehr der Schlagfolge (V-A) sich manifestierende, gegenüber der normalen Erregungsleitung (A-V) verminderte Reizleitung durch Acceleransreizung sich erleichtern und verbessern läßt. Andererseits wirkt Reizung der Hemmungsnerven des Herzens erschwerend auf die Reizleitung bis zur völligen Blockierung der normalen Kontraktionsimpulse (Gaskell 3, Bayliss und Starling 1, Mac William 4 für das Säugerherz, Engelmann 5 für das Froschherz).

Da wir mit Schmiedeberg den Muskarinstillstand, bzw. die Muskarinbradykardie als durch Erregung der postganglionären Vagusendigungen im Herzen bedingt ansehen, müssen wir auch annehmen, daß mit der negativ-chronotropen auch eine negativ-dromotrope Wirkung einhergeht. Allerdings liegen Angaben vor, daß Muskarin unter Umständen die Reizerzeugung mehr schädigt als die Reizleitung.

Bethe (6) gibt an, daß nach Vergiftung des Froschherzens mit Muskarinmengen, die etwas größer sind, als die zur Herbeiführung des diastolischen Herzstillstandes nötigen, ein Zustand eintritt, in dem auch bei stärkstem Vorhofsreiz der Vorhof nicht mehr reagiert, die Kammer aber noch sehr gut anspricht. Da Bethe die Vorhofsreizung mit einem mechanischen Reizapparate ausführte, war eine sich vom Reizorte ausbreitende direkte Kammererregung ausgeschlossen. Es mußte also der Reiz durch den allem Anscheine nach stillstehenden Vorhof zum Ventrikel fortgeleitet worden sein. Bereits 1871 hat R. Boehm (7) Versuche beschrieben, in denen nach Muskarinvergiftung die Vorhöfe längere Zeit in Diastole schon stillstanden, während die Ventrikel noch rhythmische, wenn auch verlangsamte Kontraktionen machen. Analoges, nämlich Kontraktionsunfähigkeit des Vorhofs bei gut erhaltener Leitungsfähigkeit der Kammer, hatte auch F. B. Hofmann (8) für den Fall der Vagusreizung gefunden, und O. Loewi und Ishizaka (9) sahen Ähnliches an dem muskarinvergifteten Froschherzen.

Diese Verhältnisse können somit zweifellos am mit Muskarin bis zum völligen diastolischen Stillstande, also schwer vergifteten Froschherzen gegeben sein.

Wenn aber die Vergiftung allmählich rückgängig gemacht wird, was an der Straubschen Trichterkanüle durch Ersetzen der Giftlösung mit reiner Ringerflüssigkeit bekanntlich sehr leicht gelingt, dann wird ein der völligen Restitution vorangehendes Stadium durchlaufen, in welchem sowohl Sinus und Vorhöfe als auch die Kammer wieder regelmäßig schlagen, die letztere aber in einem vom Oberherzen unabhängigen Rhythmus, also dissoziiert.

Ganz unzweifelhaft aber dokumentiert sich in diesem Stadium der schwindenden Muskarinvergiftung die Ventrikeltätigkeit als automatisch, wenn man durch Abschnürung der primären Reizbildungsstätten im Venensinus, also durch die erste Stannius-Ligatur die Möglichkeit der Reizzufuhr zum Ventrikel aufhebt. Nach dieser Ligatur bleibt bekanntlich das unvergiftete Herz lange Zeit in allen Teilen diastolisch stehen.

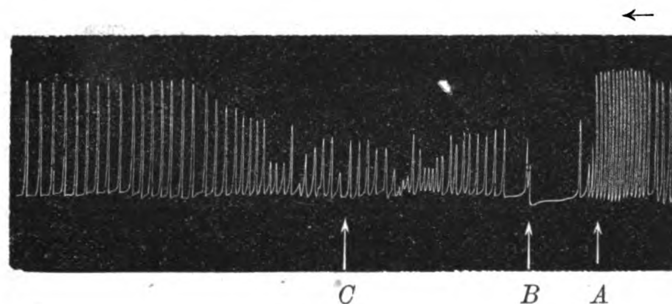
Auch nach Ligatur eines unvergifteten Froschherzen in der Atrioventrikularfurche vergeht zumeist geraume Zeit, ehe automatische Ventrikeltätigkeit einsetzt — E. H. Herings (10) präautomatische Phase, die ganz ebenso nach Abklemmung oder Durchtrennung des Hisschen Bündels beobachtet wird (s. auch J. Seemann 11).

Am ungenügend mit Muskarin vergifteten, d. h. teilweise durch Auswaschen entgifteten Froschherzen aber wird die Tätigkeit des — wie zuvor geschildert — rhythmisch arbeitenden Ventrikels durch die erste Stannius-Ligatur in keiner Weise beeinflußt. Der Ventrikel setzt seine Pulsation ohne Pause fort, und von einer präautomatischen Phase oder gar einem diastolischem Stillstande ist nichts zu merken.

Im folgenden ist ein derartiger Versuch wiedergegeben (Kurve **1**).

Versuch vom 10. V. 1918.

Eskulentenherz an der Straubschen Kanüle. Bei *A* Zusatz von Muskarinpikratlösung bis zum völligen diastolischen Ventrikelstillstande, Sinus und Vorhöfe schlagen fort. Bei *B* Auswaschen mit Ringerlösung.



Kurve 1.

Der Ventrikel beginnt neuerlich zu schlagen. Bei *C* erste Stannius-Ligatur. Die Vorhöfe bleiben dauernd diastolisch stehen. Der Ventrikel schlägt automatisch weiter[1]).

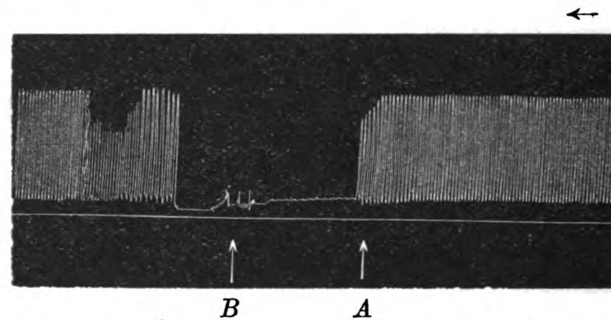
Derselbe Versuch läßt sich sogar an einem durch Muskarin zum dauernden diastolischen Stillstand gebrachten Herzen anstellen: auch hier beginnt dann nach Anlegung der ersten Stannius-Ligatur trotz Weitereinwirkung des Muskarins, wenn auch häufig erst nach einigen Minuten, der Ventrikel spontan zu schlagen.

Auch mit Acetylcholin konnten wir dasselbe Resultat erzielen (Kurve 2a. und b).

Versuch vom 12. V. 1918.

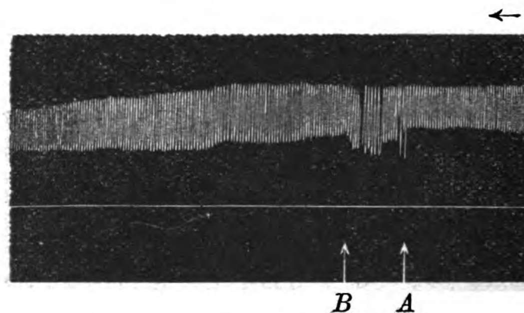
Eskulentenherz an der Straubschen Kanüle.

Der erste Teil der Kurve (Kurve 2a) zeigt den dauernden diastolischen Stillstand nach Zusatz von 0,06 g = 1 Tropfen einer Lösung von Acetylcholin 1 : 100 000 in Ringerscher Flüssigkeit (bei *A*) und die prompte Erholung nach Einführen von reiner Ringerlösung in die Kanüle.



Kurve 2a.

Im zweiten Teil der Kurve (Kurve 2b) steht das Herz noch unter der teilweisen Wirkung der Acetylcholinvergiftung. Der Ventrikel schlägt



Kurve 2b.

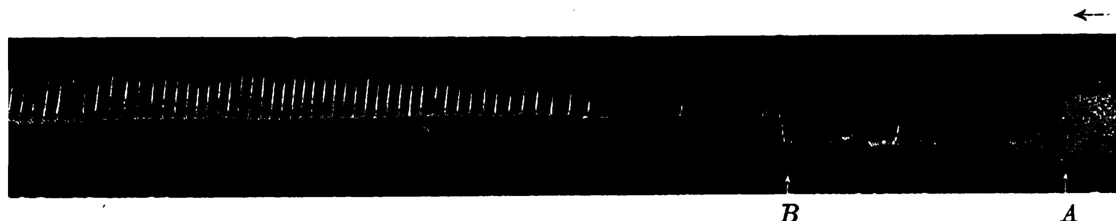
1) Alle Kurven sind von rechts nach links zu lesen.

rhythmisch, aber dissoziiert von den gleichfalls schlagenden Sinus und Vorhöfen. Bei *A* Stannius I. Der Ventrikel schlägt fort. Bei *B* wird 1 Tropfen (0,06 g) Acetylcholin 1 : 100 000 hinzugefügt. Die Wirkung auf den automatisch schlagenden Ventrikel ist gering.

Ähnlich, wenngleich schwächer, ist die Wirkung des den parasympathischen Giften nahestehenden Pituitrins, dessen Herzwirkung nach Werschinin (12) in einer Tonisierung des peripheren Hemmungsapparates des Herzens beruht.

Versuch vom 14. V. 1918.

In dem mitgeteilten Versuche (Kurve 3) blieb nach Zusatz von 0,2 ccm Pituglandol (Chem. Werke Grenzach) der Ventrikel diastolisch stehen. Die Vorhöfe schlugen weiter. Dann wurden ohne Auswaschung des Pituglandols durch Ligatur des Sinus (Stannius I) die Vorhöfe dauernd still gestellt. Schon nach kurzer Zeit (etwa 2 Minuten) setzte Kammerautomatie ein, die rasch an Stärke zunahm und lange Zeit rhythmisch fortdauerte.



Kurve 3. Eskulentenherz an der Straubschen Kanüle. Bei *A* Zusatz von 0,2 ccm Pituglandollösung = 0,02 g Pituglandol (Chemische Werke Grenzach). Bei *B* erste Stannius-Ligatur.

Das dissoziierte Schlagen von Sinus und Vorhof gegenüber dem Ventrikel und die Unwirksamkeit der Stannius-Ligatur kann nur erklärt werden durch Block am Übergang von A zu V und dadurch bereits erwachte automatische Tätigkeit der Reizbildungsstätten im Ventrikel selbst. Da diese Automatie durch Vagusreizung oder (was dieser gleichkommt) durch toxische Erregung der parasympathischen Nervenendigungen im Froschventrikel nicht zustande kommt, so muß gefolgert werden, daß die Reizleitung sich von der Vergiftung mit den parasympathischen Giften Muskarin, Acetylcholin, Pituitrin schwerer erholt als die Reizproduktion im Ventrikel selbst, und daß außer der vollständigen Unterbrechung der Reizleitung auch schon die allmähliche Verschlechterung bzw. die nur allmählich eintretende Erholung der aufgehoben

gewesenen Reizleitung hinreicht, um den Ventrikel des Froschherzens zu automatischer Tätigkeit zu veranlassen[1]).

Literatur.

1. Bayliss und Starling, On some points in the innervation of the mammalian heart. Journ. of physiology Vol. XIII, S. 407. 1892. — 2. Rothberger und Winterberg, Über die experimentelle Erzeugung extrasystolischer ventrikulärer Tachykardie durch Acceleransreizung. (Ein Beitrag zur Herzwirkung von Baryum und Calcium.) Pflügers Arch. Bd. 142, S. 461, 1911. — 3. W. H. Gaskell, On the innervation of the heart, with especial reference to the heart of the tortoise. Journ. of physiology Vol. IV, S. 101 ff. — 4. Mac William, On the phenomena of inhibition in the mammalian heart. Ebenda Vol. IX, S. 345. — 5. Th. W. Engelmann, Über die Wirkungen der Nerven auf das Herz. Arch. f. Physiologie 1900, S. 315. — 6. A. Bethe, Allgem. Anatomie und Physiologie des Nervensystems. Leipzig 1903, S. 443 ff. — 7. R. Boehm, Studien über Herzgifte. Würzburg, A. Stuber, 1871, S. 11. — 8. F. B. Hofmann, Beiträge zur Lehre von der Herzinnervation. Pflügers Arch. Bd. 72, S. 409, 1898. — 9. Ishizaka und O. Loewi, Über die Wirkung von Muskarin auf das nicht oder unzureichend gespeiste Froschherz und die Gegenwirkung von Calciumsalz. Zentralbl. f. Physiologie 1905, S. 593. — 10. E. H. Hering, Über den Stanniusschen Versuch und seine Modifikationen am Herzen der Säugetiere und des Menschen. Pflügers Arch. Bd. 145, S. 229, 1912. — 11. J. Seemann, Über das Elektrokardiogramm bei den Stannius-Ligaturen. Ein Beitrag zur Deutung der Wirkung ihrer Folgen. Zeitschrift für Biologie Bd. 57, S. 545, 1912. — 12. N. Werschinin, Über die Herzwirkung des Pituitrins. Pflügers Arch. Bd. 155, S. 1, 1914. — 13. Rothberger und Winterberg, Über scheinbare Vaguslähmung (bei Muskarin, Physostigmin und anderen Giften sowie bei intrakardialer Drucksteigerung). Ebenda Bd. 132, S. 233, 1910.

1) Die in den eben angeführten Versuchen beobachtete, durch die Ventrikelautomatie bedingte Unwirksamkeit der ersten Stannius-Ligatur am Froschherzen, die unter dem Einflusse parasympathischer Gifte stehen, besitzt eine Analogie in der scheinbaren Vaguslähmung, die in Versuchen an durch Muskarin, Physostigmin vergifteten Hundeherzen von Rothberger und Winterberg (13) studiert und durch Einsetzen der automatischen Kammertätigkeit erklärt worden ist.

XIV.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Wien.

Die elektrischen Erscheinungen während der Kontraktur des Froschherzens.

(Ausgeführt mit Unterstützung der Fürst Liechtenstein-Spende.)

Von

S. de Boer und A. Fröhlich.

(Mit 8 Kurven im Texte.)

Bethe (1) hat als erster auf Grund von Versuchen an Wirbellosen die Ansicht vertreten, daß die Tonusmuskulatur anderen Gesetzen unterworfen ist, als die Bewegungsmuskulatur, und daß der Kontraktionszustand der ersteren nur eine andere Form wirklicher Ruhe ist.

In der Folge haben Parnas (2) und Bethe (3) für diese Ansicht Beweismomente darin gesucht und erblickt, daß der Sauerstoffverbrauch während des Dauerverkürzungszustandes derartiger Muskeln nicht erhöht ist, daß demnach solche Dauerverkürzungen (Kontrakturen) ohne merkliche Steigerung des Stoffwechsels stattfinden können.

Einen weiteren Stützpunkt für die Bethesche Ansicht erbrachten A. Fröhlich und H. H. Meyer (4), die nachwiesen, daß bei Ableitung der Aktionsströme vom Schließmuskel von Cardium tuberculatum (einer Molluske) zum Einthovenschen Saitengalvanometer während des Schließens der Schalen zwar erhebliche Unruhe der Saite auftritt, daß aber nachher, wenn die Schalen des Tieres durch Dauerverkürzung des Schließmuskels geschlossen bleiben, die Galvanometersaite völlige Ruhe, also das Fehlen jedes Aktionsstromes zeigt.

Dasselbe Fehlen der Aktionsströme fanden A. Fröhlich und H. H. Meyer auch am durch Tetanustoxin in dauernde Kontraktur versetzten Skelettmuskel der Katze (4, 5), ferner auch an der Muskulatur von Säugetieren, die durch Vergiftung mit Bulbokapnin, und

von Menschen, die durch hypnotische Suggestion in katatonische Zustände versetzt worden waren (6).

Bisher sind Untersuchungen nach ähnlicher Richtung hin am Herzmuskel noch nicht ausgeführt worden.

Wohl haben die elektrischen Phänomene, welche die sichtbaren Bewegungen des Herzens begleiten, schon lange Zeit die Aufmerksamkeit der Forscher erregt, in ganz besonderem Maße seit der Erfindung des Einthovenschen Saitengalvanometers. Dagegen sind Untersuchungen der elektrischen Phänomene am stillstehenden, nichtgelähmten Herzen bisher nur ganz vereinzelt durchgeführt worden.

Die Beobachtungen von Gaskell (7) über positive bzw. negative Stromschwankungen während Vagus- und Sympathikusreizung am durch Muskarin stillgestellten Schildkrötenherzen gehören nicht hierher, weil durch Muskarin Herzstillstand in maximaler Diastole, also in einem Zustande völliger oder nahezu völliger Tonuslosigkeit bewirkt wird. Ebensowenig die Befunde von Elektrogrammen, welche H. Straub (8), Trendelenburg (9), A. Hoffmann (10), Mines (11) am durch Muskarin oder durch Ca-Entziehung stillgestellten Herzen gewonnen haben.

A. Fröhlich und E. P. Pick (12) fanden, daß isolierte Froschherzen, die an der Straubschen Kanüle arbeiten, durch eine Reihe von Giften in maximale, dauernde Kontraktur versetzt werden können. Als besonders geeignet erwiesen sich Chlorbarium, Chlorkalzium, Ammoniak, Sapotoxin und Chloralhydrat.

Es schien nun aussichtsreich, während des Entstehens und der Dauer solcher experimentell erzeugter Ventrikelkontrakturen die begleitenden elektrischen Erscheinungen mit dem Saitengalvanometer zu studieren, da einerseits mit den genannten Mitteln Kontrakturen des Froschventrikels leicht und vollkommen erzeugt, andererseits nach völliger Ausbildung durch Ersetzen der Giftlösung in der Straubschen Trichterkanüle durch reine Ringerlösung mehr oder minder rasch beseitigt werden können, so daß man am selben Objekte vor, während und nach der die Kontraktur erzeugenden Vergiftung Galvanometerkurven gewinnen kann. Dies ist schon deshalb wichtig, weil dadurch bewiesen wird, daß die angewendeten Gifte den Herzmuskel nicht irreparabel geschädigt hatten.

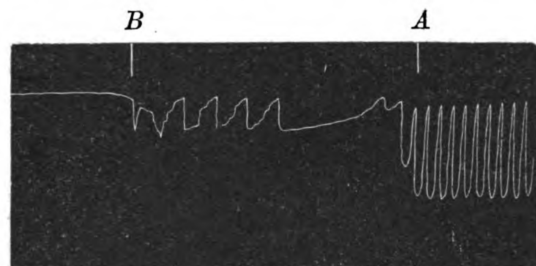
Versuchsmethodik.

Von dem an der Straubschen Trichterkanüle arbeitenden Herzen wurde zum Saitengalvanometer mittels zweier unpolarisierbarer Elek-

troden abgeleitet, von denen die eine der Kammerbasis, die andere der Herzspitze anlag. Bei dieser Art der Ableitung erscheinen, wie Samojloff (13) ausführt, Aktionsströme, die der Tätigkeit der Vorhöfe entstammen, zumeist nicht im Elektrogramme. Zugleich wurde durch einen leichten, mit der Herzspitze verbundenen Hebel an einem Kymographion das Mechanogramm der Herzkontraktionen verzeichnet.

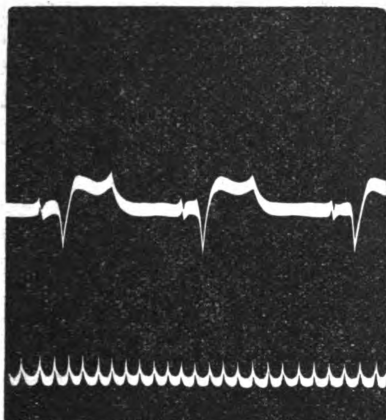
1. Chlorkalzium.

Wir beschreiben zunächst einen Versuch an einem Temporarienherzen. Zusatz von 1 ccm n/10 $CaCl_2$-Lösung (in Ringerflüssigkeit gelöst) brachte den Ventrikel rasch in Kontraktur, die nach einiger Zeit von einigen sehr langsamen Systolen bei sehr unvollständiger Erschlaffung der Ventrikelmuskulatur abgelöst wurde ($a - a_1$ des Mechanogramms Kurve 1). Bei b wurde durch brüske Erhöhung des Innendruckes das kontrahierte Herz gedehnt. Dieser Dehnung folgte eine weitere erhebliche Zunahme der Kontraktur (B in Kurve 1).

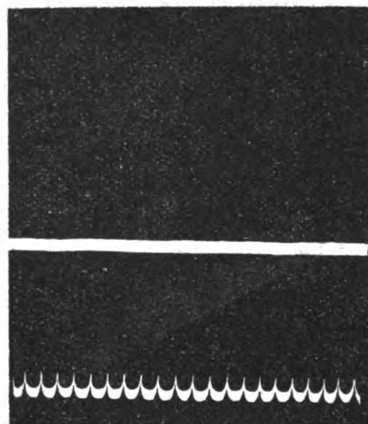


Kurve 1. Temporarienherz. Bei A Zusatz von 1,0 ccm n/10 $CaCl_2$-Lösung in Ringerlösung. Bei B Dehnung des Herzens durch brüske Vermehrung des Inhalts. Die Kurve ist von rechts nach links zu lesen.

Während ihrer Dauer blieb die Galvanometersaite in völliger Ruhe (Kurven a und b in Kurve 2).



Kurve 2a. Vor der Vergiftung mit $CaCl_2$.

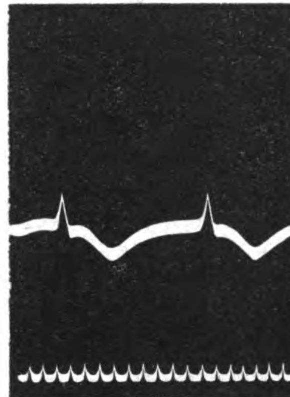


Kurve 2b. Während der $CaCl_2$-Kontraktur.

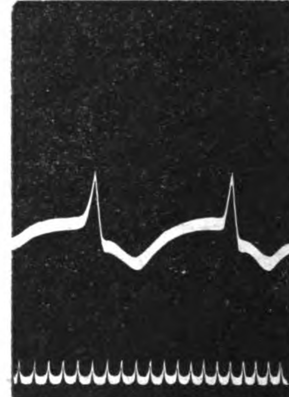
2. Chlorbarium.

Die Entstehung der Ventrikelkontraktur nach Vergiftung mit $BaCl_2$ verläuft ganz ähnlich. In dem mitgeteilten Versuche wurde zunächst durch Ligatur an der A.-V.-Furche der Ventrikel zu automatischem Schlagen veranlaßt. Zusatz von 1,0 ccm einer n/10 Lösung

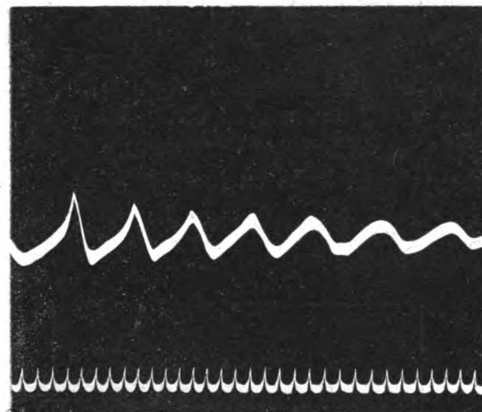
Temporarienherz. Ligatur in der A-V-Furche.



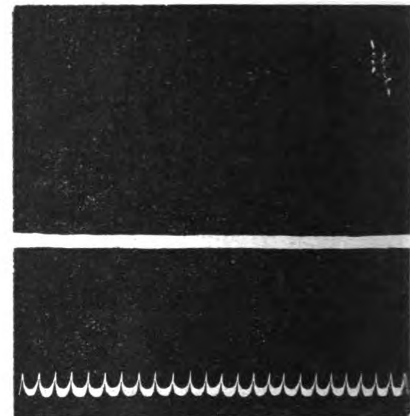
Kurve 3a. Automatisch schlagender Ventrikel.



Kurve 3b. Nach Zusatz von 1,0 ccm n/10 $BaCl_2$.



Kurve 3c. Während der Ausbildung der Kontraktur.



Kurve 3d. Während der vollausgebildeten Kontraktur.

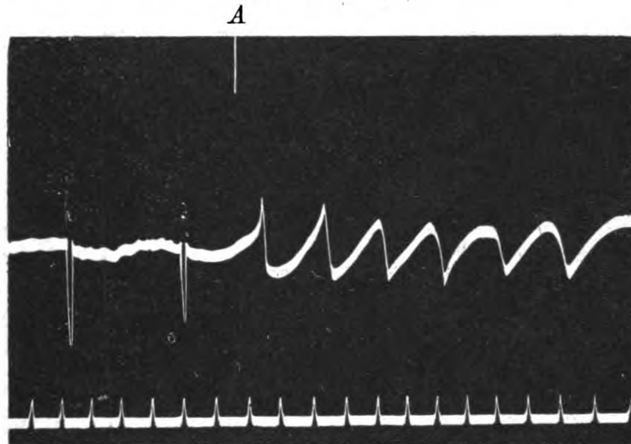
von $BaCl_2$ in Ringerflüssigkeit brachte unter den Erscheinungen vermehrter Reizerzeugung (Kurve 3a, b und c) und verlangsamter Reizleitung (vgl. darüber S. de Boer 16) Kontraktur der Kammer, die durch Dehnung des Herzens von der Kanüle her noch unvollständiger ward.

Das in dieser Phase aufgenommene Elektrogramm zeigt völlige Saitenruhe (Kurve 3d).

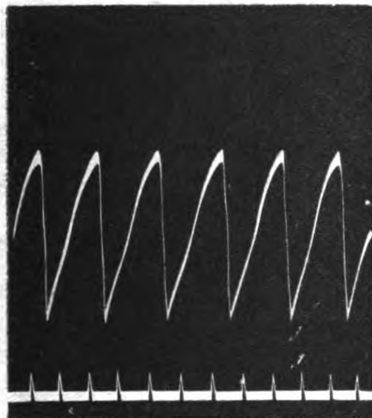
3. Ammoniak.

Auch durch Ammoniak kann an dem nach Straub arbeitenden Froschherzen maximale Ventrikelkontraktur erzeugt werden (vgl. A. Fröhlich und E. P. Pick 12).

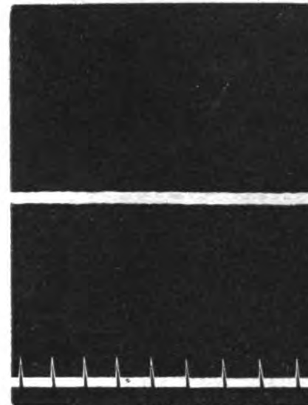
Temporarienherz. Ligatur in der A-V-Furche. Automatisch schlagender Ventrikel.



Kurve 4a. Zunächst zwei normale Kontraktionen, dann bei *A* Zusatz von 0,5 ccm n/100 NH_3-Lösung in Ringer zu 0,5 ccm Ringer.



Kurve 4b. Während der Ausbildung der Kontraktur.

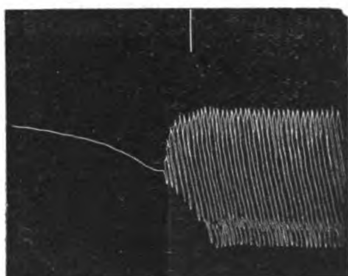


Kurve 4c. Während der vollausgebildeten Kontraktur.

Zusatz von 0,5 ccm einer 0,2 % igen NH_3-Lösung in Ringerflüssigkeit erzeugte in dem mitgeteilten Versuche ähnlich wie bei Vergiftung mit Chlorbarium unter den Erscheinungen erheblich vermehrter Reizerzeugung und verlangsamter Reizleitung auch ohne Dehnung der Herzwandung an einem Temporarienherzen maximale Kontraktur bei völliger Ruhe der Galvanometersaite (Kurve 4a, b und c).

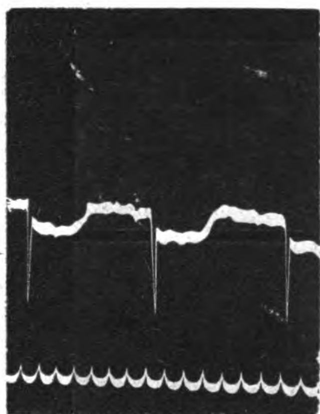
4. Chloralhydrat.

Zusatz von Chloralhydrat zu einem Straubschen Froschherzpräparat versetzt den Ventrikel in Kontraktur (A. Fröhlich und E. P. Pick 12). In dem mitgeteilten Versuche wurde 1,0 ccm einer 2 %igen Chloralhydratlösung (in Ringer) zum arbeitenden Herzen einer Esculenta zugesetzt. Es bildete sich eine Kontraktur des Ventrikels aus, die nicht in einem so starken Verkürzungszustande einsetzte, als nach Vergiftung mit $BaCl_2$ und NH_3, aber allmählich spontan, auch ohne Dehnung des Herzens zu einer sehr hochgradigen wurde (Kurve 5). Vom Augenblicke des Bestehens der Kontraktur an und während ihrer Verstärkung verharrte die Galvanometersaite ohne die geringsten Schwankungen und ohne Verschiebung des Niveaus in Ruhe (Kurve 6).

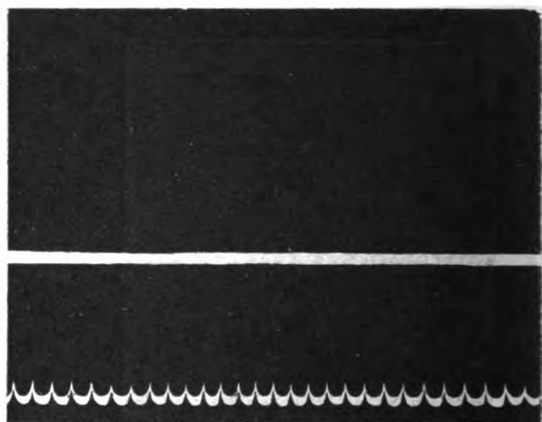


Kurve 5. Eskulentenherz. Bei *A* Zusatz von 1,0 ccm einer 2%igen Lösung von Chloralhydrat in Ringer. Die Kurve ist von rechts nach links zu lesen.

Eskulentenherz.



Kurve 6a Vor der Vergiftung mit Chloralhydrat.



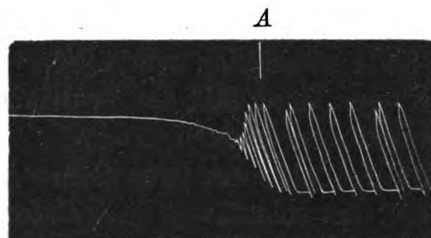
Kurve 6b. Während der vollausgebildeten Kontraktur.

5. Sapotoxin.

In Koberts Handbuch der Toxikologie, II. Aufl., 1906, findet sich S. 750 die Kurve der Wirkung von Sapotoxin (Abb. 109) auf das Herz einer Aplysia. Man sieht, wie nach Zusatz des Giftes unter Beschleunigung der Herzkontraktionen und zunehmender Erschwerung der Diastolen die Kurvenlinie sich hoch über das Maximum der normalen Systolen hinaus erhebt und in dieser Höhe horizontal

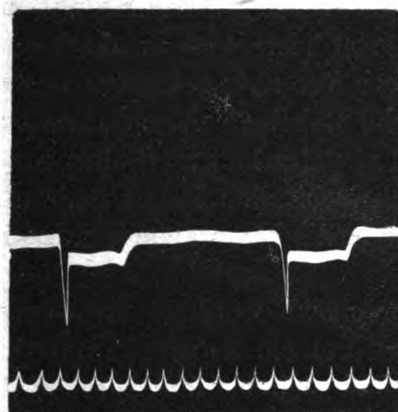
verläuft. Das Aplysienherz war also durch Sapotoxin in maximale Dauerkontraktur versetzt worden.

In unseren Versuchen am Eskulentenherzen war die Wirkung des Sapotoxins (Merck) ganz ähnlich. Einige (3—5) Tropfen einer 1 %igen Sapotoxinlösung versetzen das nach Straub arbeitende Froschherz in Kontraktur, die durch mehrfaches Auswaschen mit reiner Ringerlösung wieder behoben werden kann (Kurve 7).

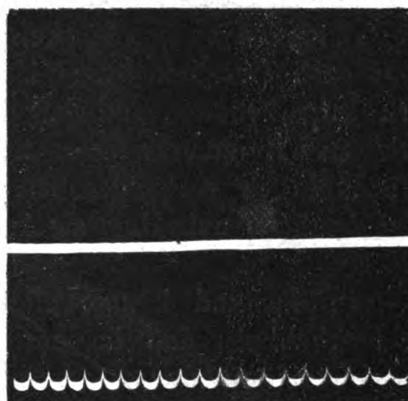


Kurve 7. Dasselbe Herz wie in Kurve 5 und 6. Bei *A* Zusatz von 3 Tropfen 1 %iger Sapotoxinlösung in Ringer. Die Kurve ist von rechts nach links zu lesen.

Nach Ausbildung der Sapotoxinkontraktur zeigt das vom Ventrikel abgeleitete Elektrogramm eine völlig ruhige Galvanometersaite (Kurve 8).



Kurve 8a. Vor der Vergiftung mit Sapotoxin.



Kurve 8b. Während der vollausgebildeten Kontraktur.

Zusammenfassung.

Nach Vergiftung mit Chlorkalzium, Chlorbarium, Ammoniak, Sapotoxin und Chloralhydrat bleibt der nach Straub arbeitende Froschventrikel nach kurzer Zeit in maximaler Systole stehen. Dieser Zustand stellt sich auf dem Mechanogramm als Dauerkontraktur dar und kann durch Auswaschen des Giftes zumeist rasch beseitigt

werden, so daß nach Aufhören der Vergiftung das Herz wieder koordiniert und kräftig schlägt. Auf der Höhe der Kontrakturwirkung ist das Elektrogramm des Ventrikels völlig ruhig, die Saite zeigt keinerlei erkennbare Ausschläge.

Im Verlaufe der zunehmenden Vergiftung läßt das Elektrogramm zunächst noch starke Schwankungen erkennen, obgleich das Mechanogramm schon in stärkster Systole ruhig zu verlaufen scheint. Genaue Inspektion zeigt aber, daß in dieser Phase der Ventrikel noch nicht völlig zur Ruhe gekommen ist. Wartet man aber ab, bis die Ausschläge der Saite allmählich schwächer werden und schließlich gänzlich verschwinden, dann läßt der Ventrikel auch die kleinsten Bewegungserscheinungen vermissen[1]).

Je nach der Art des angewendeten Giftes tritt dieser Zustand früher oder später ein: am schnellsten nach Chlorkalzium, Sapotoxin und Chloralhydrat, langsamer nach Ammoniak, am spätesten nach Chlorbarium. Will man den Zustand der völligen Muskel- und Saitenruhe schneller hervorrufen, dann braucht man bloß durch brüske Vermehrung des Kanüleninhaltes das Herz akut zu dehnen, worauf die Saitenausschläge verschwinden und das Ventrikelelektrogramm als gerade Linie verläuft.

Es muß mithin gefolgert werden, daß auch der Froschventrikel in seiner maximalen Kontrakturstellung sich nach Analogie mit den Beobachtungen an den Muskeln wirbelloser Tiere bloß in einer ohne merkbare Tätigkeit seiner Muskelfasern vor sich gehenden neuen Ruhelage befindet, und daß diese neue Ruhelage der ad maximum verkürzten Herzmuskelfasern nicht mit rhythmischen Stoffwechselveränderungen verbunden ist, die sich nach den bisher geltenden Anschauungen unbedingt als Ausschläge im Elektrogramm kundgeben müßten.

Ein Einwand könnte allerdings gemacht werden. Es besteht die Möglichkeit, daß im ganzen Ventrikel ein kontinuierlicher Prozeß abläuft, der so geartet wäre, daß sich bei diphasischer Ableitung im gleichen Zeitpunkte gleichstarke, jedoch durch das Instrument in entgegengesetzter Richtung verlaufende, einander also das Gleichgewicht haltende elektrische Erscheinungen kundgeben, deren Resultante eben die unveränderte Ruhelage der Saite wäre. Leider stößt es auf Schwierigkeiten, diese Möglichkeit durch monophasische

1) Dasselbe dürfte für die Angaben von Noyons (14) gelten, der von dem durch Digitalissubstanzen (Helleboreïn) stillgestellten Froschherzen, das auch bei der Betrachtung unter Lupenvergrößerung bewegungslos zu sein schien, Aktionsströme ableiten konnte.

Ableitung vom in maximale Kontraktur versetzten Ventrikel in bejahendem oder in verneinendem Sinne zu entscheiden. An diese Möglichkeit war zu denken, weil S. de Boer (15) während der Veratrinkontraktur des Froschgastrocnemius bei monophasischer Ableitung Aktionsströme von langsamem Verlaufe fand.

Literatur.

1. Bethe, A., Allgemeine Anatomie und Physiologie des Nervensystems. Leipzig 1903, S. 371. — 2. Parnas, J., Pflügers Archiv Bd. 134, S. 441, 1910. — 3. Bethe, A., Ebenda Bd. 142, S. 291, 1911. — 4. Fröhlich, A. und Meyer, H. H., Zentralbl. f. Physiol. Bd. 26, S. 269. — 5. Dieselben, München. med. Woch. 1917, Nr. 9. — 6. Noch nicht in extenso veröffentlichte Versuche von Fröhlich, A. und Meyer, H. H. Berichtet in einem Vortrage von H. H. Meyer, »Über Tetanus«. Medizinische Feldblätter der k. und k. X. Armee vom 15. September 1917, Nr. 22. — 7. Gaskell, W. H., Journ. of Physiol. Bd. VIII, S. 404, 1887. — 8. Straub, H., Zeitschr. f. Biologie Bd. 53, 1910. — 9. Trendelenburg, W., Pflügers Archiv Bd. 144, 1912. — 10. Hoffmann, A., Ebenda Bd. 133, 1910. — 11. Mines, Journ. of Physiol. Bd. 46, 1913. — 12. Fröhlich, A. und Pick, E. P., Unveröffentlichte Untersuchungen. Die vorläufige Mitteilung erscheint demnächst im Zentralbl. f. Physiol. — 13. Samojloff, Pflügers Archiv Bd. 135, S. 417, 1910. — 14. Noyons, A. K. W., Onderzoekingen Physiolog. Laborat. Utrecht, Reeks V, Bd. 11, 1910. — 15. de Boer, S., Zeitschr. f. Biolog. Bd. 61, S. 143, 1913. — 16. Derselbe, Koninklijke Akad. van Wetenschappen Amsterdam Proceedings Vol. XX, Nr. 5, S. 696, 1917.

XV.

Aus dem pharmakologischen Institut der Reichsuniversität Utrecht.

Über den Nikotingehalt im Rauche schwerer, leichter und »nikotinfreier« Zigarren.

Von

W. Storm van Leeuwen,

Konservator des Institutes.

(Mit 1 Abbildung und 6 Kurven.)

Veranlassung zu dieser Untersuchung war die Frage eines von Prof. Zwaardemaker an mich verwiesenen Patienten, ob die von ihm regelmäßig gerauchten sogenannten »nikotinfreien« Wendtschen Patentzigarren tatsächlich nikotinfrei seien. Prof. Zwaardemaker hatte hieran — und wie sich später herausstellte mit Recht — gezweifelt.

Sogenannte nikotinfreie Zigarren werden auf drei verschiedene Weisen hergestellt:

1. Durch das Auslaugen des Tabaks. Hierdurch werden zugleich die geschmackgebenden aromatischen Stoffe entfernt, so daß dem Tabak durch Zusatz einer oder der anderen Sauce erst wieder Geschmack verliehen werden muß. Dieses Verfahren scheint in Frankreich angewandt zu werden, kommt aber in Holland und Deutschland wahrscheinlich nicht zur Verwendung.

2. Dadurch, daß in dem Tabak das Nikotin als Nikotintannat gebunden wird (Geroldsches Prinzip). Der so behandelte Tabak ergibt bei chemischer Analyse (nach Ausziehen mit Säure usw.) einen niedrigen Nikotingehalt; es ist jedoch sehr die Frage, ob aus dieser unlöslichen Verbindung nicht doch Nikotin in den Rauch übergeht.

3. Dadurch, daß in der Spitze der Zigarre ein mit Eisenchlorid getränkter Stoff angebracht wird, wodurch ein Teil des Nikotins und der anderen giftigen Bestandteile des Rauches zurückgehalten wird

(Thomssches Prinzip). In diesem Falle gibt eine chemische Analyse des Tabaks keine Auskunft über die Nikotinmenge, die in den Rauch übergeht.

Es ist klar, daß, weil bei der Herstellung nikotinfreier Zigarren gewöhnlich die unter 2. und 3. genannten Verfahren zur Anwendung gelangen, eine chemische Analyse des Tabaks, aus dem die Zigarre hergestellt ist, kein Urteil über die »Nikotinfreiheit« einer Zigarre erlaubt. Ich habe mich daher bei meiner Untersuchung nach der Schädlichkeit verschiedener Zigarrensorten auf das Bestimmen der Nikotinmenge beschränkt, die in den Rauch dieser Zigarren übergeht. Mit Rücksicht auf ein mögliches Vorhandensein nikotinbindender Stoffe in der Spitze mußte ferner der Rauch dadurch erhalten werden, daß man die Zigarre durch einen Apparat »rauchen« ließ unter Umständen, die soviel wie möglich mit der Wirklichkeit übereinstimmten. Daher wurde die Spitze der Zigarre abgeschnitten und letztere in ein trichterförmiges Glasröhrchen gesteckt und angezündet, worauf der Rauch mittels einer Wasserstrahlluftpumpe durch einige mit nikotinbindenden Lösungen gefüllte Waschflaschen gesaugt wurde.

Schon bei den ersten Untersuchungen zeigte sich nun, daß die nikotinfreien Wendtschen Patentzigarren nicht nikotinfrei waren. Dies ließ sich auf folgende Weise feststellen:

1. Wurde der Rauch einer Wendtschen Patentzigarre durch eine Flasche geleitet, in der sich ein Frosch befand, dann nahm dieser nach kurzer Zeit die von Van Praag[1]) zuerst als charakteristisch für Nikotinvergiftung beschriebene Haltung an und starb nach einiger Zeit. Das hierbei zutage tretende Vergiftungsbild deckt sich nicht ganz mit demjenigen, welches man nach Einspritzung von reiner Nikotinlösung beobachtet. Wahrscheinlich spielen also auch noch andere Stoffe in dem Rauche eine Rolle.

2. Wurde Rauch einer Wendtschen Patentzigarre durch physiologische Kochsalzlösung gesaugt, so konnte das Vorhandensein von Nikotin in dieser Lösung am isolierten Froschmuskel nachgewiesen werden. Wurden nämlich der Flüssigkeit, in der sich ein Froschgastrocnemius befand, einige Kubikzentimeter der NaCl-Lösung, durch welche der Rauch einer Wendtschen Patentzigarre gesaugt war, zugesetzt, so trat eine deutliche Kontraktion des Muskels auf.

3. Wurde bei einem mit Urethan narkotisierten Kaninchen oder bei einer dezerebrierten Katze der Blutdruck registriert und dann mittels des Apparates für künstliche Atmung Rauch von einer Wendtschen Patentzigarre in die Lungen des Tieres geblasen, dann trat ein Sinken des Blutdruckes ein (Vaguswirkung auf das Herz), dem eine Erhöhung des Blutdruckes folgte (Vasokonstriktion durch Reizung der sympathischen Ganglien).

---

1) Virchows Archiv Bd. VIII, S. 56.

Diese Methode wurde von Ratner[1]) und Lee[2]) beim Studium des Einflusses von Tabaksrauch auf Herz und Zirkulation gebraucht. Zuweilen ist allein das Steigen des Blutdruckes deutlich.

Auf diese drei Arten war also festgestellt, daß die mir zur Untersuchung gesandten Zigarren keineswegs nikotinfrei waren, d. h., es hatte sich herausgestellt, daß in den Rauch dieser Zigarren ein Stoff übergeht, der physiologisch dieselben Eigenschaften besitzt, wie Nikotin. Bei aufmerksamem Lesen des den Zigarren in der Kiste beigelegten Prospektes über Wendts Patentzigarren zeigte sich nun übrigens, daß ein Nikotinfreisein der Zigarren auch nicht rund heraus garantiert wird; wohl aber wird gesagt, daß die Zigarren »vollkommensten Rauchgenuß mit absoluter Unschädlichkeit« vereinigen.

Daß übrigens sogenannte »nikotinfreie« Zigarren im allgemeinen nicht nikotinfrei und sogar nicht einmal immer nikotinarm sind, hatte sich schon wiederholt gezeigt; nur bestehen zwischen den Ergebnissen der verschiedenen Untersucher ziemlich große Unterschiede. Die französischen Untersucher finden beim Bestimmen des Nikotingehaltes von denikotinisiertem Tabak in der Regel diesen Tabak nikotinarm und in einigen Fällen sogar praktisch nikotinfrei, während die deutschen Untersucher in nikotinfreien Zigarren entweder dieselbe Nikotinmenge finden, wie in gewöhnlichen Zigarren oder höchstens einen etwas niedrigeren Nikotingehalt. Diese Verschiedenheit beruht wohl zum Teil auf der verschiedenen Weise, in welcher der Tabak nikotinfrei gemacht wird. In Frankreich wendet man entweder das unter 1. genannte Verfahren an (Auslaugen des Tabaks) oder man befolgt das Geroldsche Prinzip (Niederschlagen des Nikotins als Tannat), während in Deutschland hauptsächlich die Methoden von Gerold und Thoms gebräuchlich zu sein scheinen.

Bezüglich der Ergebnisse der französischen Untersucher sei das Folgende erwähnt:

Clerc und Pezzi[3]) ließen den Rauch brennenden Tabaks durch eine Locke-Ringersche Lösung gehen und fügten eine kleine Menge dieser Lösung der Durchströmungsflüssigkeit eines isolierten Kaninchenherzens zu. Bei Anwendung des Rauches von gewöhnlichem Tabak wurde erst eine Nikotinwirkung (Vaguswirkung, vorübergehender Herzstillstand, auf den Bradykardie folgte) und nach Ablauf einiger Zeit ein zweiter Herzstillstand, der nicht wieder vorüberging, beobachtet. Bei Benutzung denikotinisierten Tabaks trat nur der zweite Herzstillstand, aber nicht die Vaguswirkung

1) Pflügers Archiv S. 113 und 198, 1906.
2) Quart. journ. of exp. physiol. Vol. I, S. 335, 1908.
3) Soc. de Biol. Vol. 76, S. 58, 1914.

auf. Das gleiche fand statt, wenn Rauch von getrockneten Eichenblättern benutzt wurde. Nach meinen eigenen Versuchen ist auch im wässerigen Extrakte von gebrannten Eicheln und Blumenzwiebeln und auch im Karamel ein derartiger Stoff enthalten, welcher beim Warmblüter Blutdrucksenkung und am isolierten Froschherzen Stillstand hervorruft. Auch eine Lösung von Kollidin (einem in kleinen Mengen im Tabakrauch vorkommenden Alkaloid) ergab dieselbe Wirkung. Bekanntlich enthält Tabaksrauch außer Nikotin noch andere Stoffe, die für das Herz schädlich sind, u. a. Kollidin.

Clerc und Pezzi wiesen also mit dieser Methode das vollständige Fehlen von Nikotin in der Flüssigkeit, durch welche der Rauch des von ihnen benutzten Tabaks gesaugt war, nach.

Fleig und De Visme[1]) und Guillain und Gy[2]) fanden jedoch nur quantitative Unterschiede zwischen denikotinisiertem und gewöhnlichem Tabak.

Fleig und De Visme injizierten bei Tieren Salzlösungen, durch die Tabaksrauch gestrichen war und fanden einen deutlichen Einfluß auf Atmung, Blutdruck, Nieren- und Gehirnvolumen. Denikotinisierter Tabak hatte eine gleichartige, aber schwächere Wirkung.

Guillain und Gy arbeiteten mit Tabakextrakten, die bei Kaninchen intravenös injiziert wurden und Krämpfe erregten. Extrakte von denikotinisiertem Tabak hatten ebenfalls eine deutliche, obwohl schwächere Wirkung. Dies letztere Ergebnis steht im Widerspruch zu den Beobachtungen Lesieurs[3]), der auf Grund ähnlicher Versuche zu der folgenden Überzeugung gelangt war »la dénicotisation rend le tabac incapable de produire des convulsions, des paralysies et de l'athérome« (nach wiederholten Injektionen).

Zweifelsohne hat Lesieur eine andere Tabakssorte benutzt als die erstgenannten Forscher. Dies erhellt auch aus einer späteren Mitteilung Lesieurs[4]), in der über Versuche mit verschiedenen Tabakssorten berichtet und die tödliche Dosis von wässerigen Extrakten derselben für das Kaninchen bestimmt wird.

Um ein Kaninchen zu töten war — auf 1 kg Tiergewicht berechnet — erforderlich:

1 g der »macération de scaferlati ordinaire«.
3 » » » » caporal doux«.
25 » » » » désintoxiqué Parant sans tannin«.
90 » » » » » » traité par le tannin«.

In Übereinstimmung hiermit fand er, daß der Nikotingehalt dieser Tabaksorten betrug: 3,5—4, 1,35, 0,5—1 % und für die désintoxiqués Parant traité par le tannin »Spuren«.

Dieser letztere Tabak war also nach dem Geroldschen Prinzip behandelt worden, demzufolge das Nikotin als unlösliche Verbindung nieder-

---

1) Soc. de Biol. Vol. 63, S. 578, 1907.
2) Ebenda S. 684.
3) Ebenda Vol. 62, S. 430, 1907.
4) Ebenda Vol. 64, S. 9, 1908.

geschlagen wird, so daß es nicht zu verwundern ist, daß durch 24stündiges Ausziehen mit Wasser von 38° nur Spuren von Nikotin gelöst wurden. Es ist schon darauf hingewiesen, daß es durchaus nicht sicher ist, daß in dem Rauch derartigen Tabaks kein Nikotin vorkommt. Der »désintoxique Parant sans tannin« ist höchstwahrscheinlich ausgelaugter Tabak. Er ist nicht nikotinfrei, sondern nur nikotinarm geworden. Wahrscheinlich haben Guillain und Gy und Fleig und De Visme mit diesen oder mit in ähnlicher Weise bearbeiteten Tabaksorten ihre Versuche gemacht.

Merkwürdig bleibt es, daß Clerc und Pezzi eine Tabaksorte in Händen gehabt haben, von der in den Rauch kein Nikotin überging; sie konnten wenigstens bei ihren Versuchen kein Nikotin nachweisen. Es muß jedoch der Umstand berücksichtigt werden, daß in ihren Versuchen der Rauch durch Ringersche Flüssigkeit strömte, und daß nur dann, wenn der Rauch durch ziemlich stark saure Lösungen streicht, alles Alkaloid festgehalten wird. Es ist daher möglich, daß sie von jeder Tabaksorte nur einen Teil des Nikotins in ihre Lösung bekamen und daß dieser Teil bei einem hohen Nikotingehalt des benutzten Tabaks gerade ausreichte, eine Wirkung auf das Kaninchenherz auszuüben, aber bei nikotinarmem Tabak (eventuell ausgelaugtem Tabak) in zu geringer Menge vorhanden war, um mit dieser Methode nachweisbar zu sein.

Die deutschen Untersucher haben sich vielfach mit der Bestimmung des Nikotingehaltes verschiedener Zigarren und speziell sog. nikotinfreier oder »gesundheitsunschädlicher« Zigarren beschäftigt. Namentlich Lehmann hat in seinem Laboratorium eine Anzahl Untersuchungen ausführen lassen, die nunmehr besprochen werden sollen.

Heimannsberg[1]) untersuchte mit chemischen Methoden den Nikotingehalt verschiedener Zigarrensorten. Hierbei wurden 5—6 g Zigarrentabak mit Äther (Methode Keller) oder mit Natronlauge (Methode Lehmann) ausgezogen und der Nikotingehalt durch Titrieren mit Schwefelsäure (bei der Methode Lehmann nach Destillation) unter Verwendung von Jodeosin als Indikator bestimmt. In dem Tabak »schwerer« Zigarren wurde ein Nikotingehalt von etwa 1,28%, in demjenigen »leichter« Zigarren ein solcher von etwa 2,3% gefunden. In dem Tabak »nikotinfreier« Zigarren, auf welche Wimmer, beeidigter Handelschemiker in Bremen, ein Patent genommen hat und von dem Wimmer behauptet, daß »dem Tabak auf chemischen Wege der gesamte Nikotingehalt bis auf die letzten Spuren« entzogen sei, konnte mit diesen Methoden 0,7% Nikotin nachgewiesen werden. In dem Tabak von Zigarren, die von Kißling empfohlen wurden, wobei es gelungen sein sollte »die gesundheitschädliche Wirkung des Nikotins zu beseitigen«, wurde ein Nikotingehalt von reichlich 1% gefunden.

1) Inaug.-Diss., Würzburg, 1906.

Auffallend ist es, daß nach dieser Untersuchung der Tabak von »leichten« Zigarren 2 mal soviel Nikotin enthalten kann als derjenige von »schweren«. Dies war auch früher bereits von anderen Seiten mitgeteilt worden; es muß indessen hierbei bemerkt werden — worauf auch Heimannsberg hinweist —, daß die Qualifikation »schwer« und »leicht« völlig von der Willkür des Fabrikanten abhängt. Die von Heimannsberg gebrauchten schweren Zigarren wurden jedoch von Kollegen, die sie rauchten, auch als »schwer« angesehen.

Daß in den von Kißling empfohlenen Zigarren 1 % Nikotin gefunden wurde, beweist noch nicht, daß die »gesundheitschädliche« Wirkung nicht »beseitigt« war; denn möglicherweise waren sie nach dem Thomsschen Prinzip behandelt worden, nach welchem Eisenchloridwatte in der Spitze angebracht wird. Thoms[1]) wies nämlich nach, daß Tabakrauch, der durch eisenchloridhaltige Watte streicht, hierbei 77,78 % seines Nikotins verlieren kann. Es ist also klar, daß die Schädlichkeit von Zigarren, bei welchen der Rauch durch derartige Watte streicht, nicht dadurch beurteilt werden kann, daß der Nikotingehalt des Tabaks, aus welchem sie hergestellt werden, bestimmt wird.

Der Umstand jedoch, daß die patentierten Zigarren Wimmers noch 0,7 % Nikotin enthalten, ist gewiß merkwürdig, und dies um so mehr, da der gefundene Nikotingehalt nur ein Minimum darstellt; denn es ist sehr wohl möglich, daß in diesen Zigarren ein Teil des Nikotins als unlösliche Verbindung, z. B. als Tannat, niedergeschlagen war, also nicht in Rechnung gebracht wurde. Aus dem obenstehenden erhellt in jedem Fall, daß man einen Eindruck über die Schädlichkeit von Zigarren nur durch eine Analyse des Rauches bekommen kann. Eine derartige Untersuchung ist u. a. von einem anderen Schüler Lehmanns, nämlich Warburg[2]), vorgenommen worden.

Er benutzte bei seinen Versuchen dieselben Sorten, von denen schon Heimannsberg den Nikotingehalt festgestellt hatte. Die Zigarren wurden in einem von Lehmann angegebenen Apparat geraucht, wobei der Rauch eines »Hauptstromes« und eines »Nebenstromes« gesondert in verdünnter Schwefelsäure aufgefangen wurde. Der Hauptstrom enthält denjenigen Teil des Rauches, der unter gewöhnlichen Umständen dem Raucher in den Mund kommt, während in den Nebenstrom der Rauch übergeht, der dem brennenden Ende der Zigarre entstammt. Der Nikotingehalt des unverbrannten Restes der Zigarren wurde gesondert festgestellt.

Warburg fand nun, daß von dem gesamten Nikotingehalt der Zigarren in den Hauptstrom und den Nebenstrom und den unverbrannten Rest übergingen:

bei den schweren Zigarren	61,4 %
» » leichten Zigarren	63,5 »
» » nikotinfreien Zigarren Wimmers	93,5 »
» » »nikotinunschädlichen« Zigarren Kißlings	88,9 »

1) Chemiker-Zeitung 1904, S. 1.
2) Inaug.-Diss., Würzburg, 1906.

Nach Warburg verbrennt also beim Rauchen nur ein sehr geringer Teil des Nikotins, bei den Zigarren Wimmers sogar nur einige Prozente. Auffallend ist wohl, daß gerade bei diesen »nikotinfreien« und ebenfalls bei den »nikotinunschädlichen« Zigarren ein geringerer Teil des Nikotins beim Verbrennungsprozeß zugrunde gehen sollte als bei gewöhnlichen Zigarren. Sehr wahrscheinlich ist die Erklärung hierfür in folgendem zu suchen. Bei den »nikotinfreien« und den »nikotinunschädlichen« Zigarren ist — wie oben dargelegt wurde — wahrscheinlich von Heimannsberg ein zu niedriger Nikotingehalt im Tabak gefunden (unlösliches Nikotintannat). In den Rauch werden — da das Nikotintannat in der Hitze gespaltet werden wird — ungefähr normale Nikotinmengen übergehen. Daraus erklären sich die so hohen Verhältniszahlen.

Aus den in Warburgs Tabellen vorkommenden Zahlen läßt sich ferner noch berechnen: 1. welcher Teil des insgesamt in der Zigarre vorhandenen Nikotins in den Rauch des Hauptstromes übergeht — was praktisch am wichtigsten ist, da dieser Rauch dem Raucher in den Mund gelangt — und 2. wieviel Milligramm Nikotin per 100 g Zigarren in dem Rauch des Hauptstromes vorkommen. Diese Verhältnisse sind in untenstehender Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1.

1	2	3
Sorte der Zigarren	Prozentsatz des insgesamt in der Zigarre vorhandenen Nikotins, der in den Rauch des Hauptstromes übergeht	Anzahl Milligramm Nikotin, das per 100 g Zigarren in den Rauch des Hauptstromes übergeht
Schwere Zigarren	39,4	480
Leichte Zigarren	44,3	1000
Nikotinfreie Zigarren Wimmers	59,8	420
»Nikotinunschädliche« Zigarren Kißlings	32,2	320

Aus dem schon erwähnten Grunde sind die Zahlen in der zweiten Spalte für die Zigarren Wimmers und Kißlngs wahrscheinlich unrichtig.

Am wichtigsten sind natürlich die Zahlen aus der dritten Spalte von Tabelle 1, da diese den unmittelbaren Ausdruck des Schädigungsgrades der verschiedenen Zigarrensorten darstellen. Diese Werte sind bei Warburg — wie sich unten zeigen wird — durchschnittlich etwas höher als die Werte, welche von mir mittels einer physiologischen Methode gefunden wurden. Die Erklärung für diesen Unterschied zwischen den von Warburg und den von mir gefundenen Zahlen ist vielleicht teilweise in folgendem zu suchen. Warburg hat den Nikotingehalt des Rauches seiner Zigarren dadurch bestimmt, daß er den Rauch durch verdünnte Schwefelsäure leitete, darauf das Nikotin überdestillierte und schließlich unter Benutzung eines bestimmten Indikators (Jodeosin), das Nikotin als Alkali titrierte.

Durch besondere Versuche hat Heimannsberg nachgewiesen, daß eine andere im Rauch vorkommende Pflanzenbase — Pyridin — bei dieser Bestimmung nicht mittitriert wird.

Dasjenige, worauf es ankommt, ist nun, daß Warburg diejenige Menge Pflanzenbase, die sich mit einem bestimmten Indikator als Alkali titrieren läßt, bestimmt, aber daß er niemals ganz sicher ist, ob diese Pflanzenbase physiologisch noch die volle Wirkung von Nikotin besitzt. Es ist immerhin möglich, daß durch die Einwirkung der hohen Temperatur, die in der Nähe des brennenden Zigarrenendes herrschen muß, ein Teil des Nikotins derartig zersetzt wird, daß die titrierbare Alkalität dieselbe bleibt, aber daß es physiologisch weniger wirksam wird. Dies ist um so wahrscheinlicher, da Nikotin allein schon durch Stehen an der Luft leicht oxydiert wird, u. a. zu Nikotinsäure. Daß aus Nikotin durch Stehen an der Luft auch Stoffe entstehen können, die bei gleicher Alkalität eine veränderte physiologische Wirkung zeigen, ergab sich aus einer vergleichenden Untersuchung über die Wirkung alten und frischen Nikotins (Merck) auf verschiedene Organn, die von Le Heux, van der Made und mir vorgenommen wurde. Der Ausgangspunkt zu dieser Untersuchung war eine zufällige Beobachtung bei einem Vorlesungsversuch von Prof. Magnus, bei dem sich zeigte, daß die Giftigkeit des Nikotins für Tauben (eine Taube fällt tot um, wenn man ihr einen Tropfen Nikotin vor den Schnabel hält) mit altem Nikotin nicht gut zu demonstrieren ist. Es ergab sich nun, daß dieses alte Nikotin nur etwas weniger Säure band als frisches Nikotin. Wurden 205 mg frisches Nikotin abgewogen, dann konnten durch Titrieren mit Rosolsäure 206 mg wiedergefunden werden (Fehler 0,5 %). Wurden 209 mg altes Nikotin abgewogen, dann wurden durch Titrieren mindestens 196 mg gefunden (der Farbenumschlag ist in der alten braunen Nikotinlösung schwer zu sehen), so daß das säurebindende Vermögen höchstens um etwa 6 % vermindert ist.

Die kleinste tödliche Dosis für Tauben von diesem alten Nikotin war jedoch viel geringer wie die von frischem Nikotin. Bei Versuchen über die Wirkung auf den isolierten, in Tyrode-Lösung sich bewegenden Kaninchendünndarm erwies sich indessen dieses alte Nikotin viel stärker reizend (mindestens zweimal so stark) als das frische. Es unterliegt also keinem Zweifel, daß durch Stehen an der Luft aus Nikotin eine andere Base (oder Basen) entstehen kann, die physiologisch eine abweichende Wirkung hat, während die titrierbare Alkalität dieselbe bleibt, und es ist durchaus möglich, daß beim Rauchen einer Zigarre ähnliche Produkte entstehen können. Auf diese Weise würde also der Unterschied zwischen dem Prozentsatz an Nikotin, den Warburg mit seiner chemischen und ich mit einer physiologischen Methode fanden, teilweise zu erklären sein[1]).

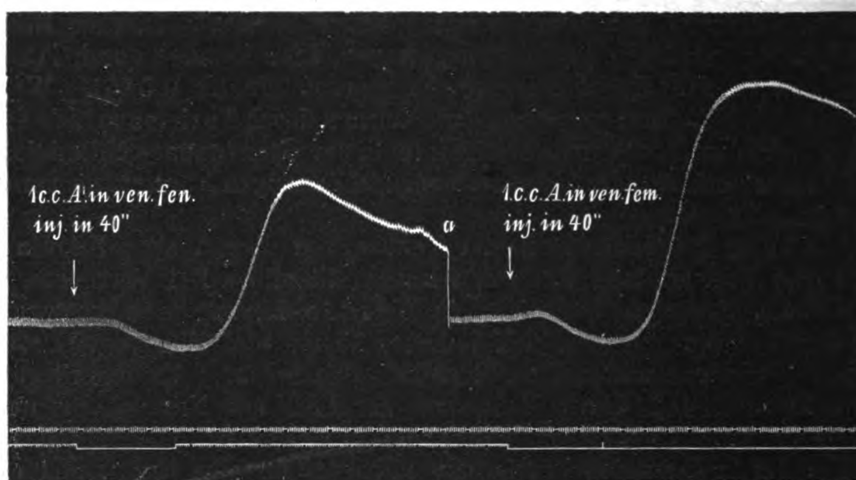
---

1) Daß bei einer Behandlungsmethode, bei welcher sich die titrierbare Alkalität nicht ändert, trotzdem die physiologische Wirkung abnehmen kann, erhellt noch aus folgendem: Warburg dampft, um das Nikotin von Pyridin trennen zu können, seine essigsauren Lösungen, in welchen sich die Rauchprodukte befinden, ein, nachdem er sie mit Essigsäure stark angesäuert hat. Heimannsberg hatte nämlich nachgewiesen, daß, wenn 10 ccm Nikotin und 10 ccm Pyridin unter wiederholtem Zusatz von Essigsäure auf dem Wasserbad

Aus obigen Ausführungen erhellt also, daß bei der Bestimmung des Nikotingehaltes des Zigarrenrauches mittels chemischen Methoden stets die Möglichkeit besteht, daß ein Teil der Basen, welche chemisch als Nikotin titriert werden, physiologisch nicht die volle Wirkung des Nikotins haben.

Lehmann[1]), unter dessen Leitung Heimannsberg und Warburg gearbeitet haben, fühlt auch selbst etwas von dieser Schwierigkeit. In einem Artikel nämlich, in welchem er Heimannbergs und Warburgs Untersuchungen auch bespricht (Untersuchungen über das Tabakrauchen[1])) schreibt er u. a.: »Zum Schluß muß ich natürlich

bis zur Trockene eingedampft werden, das Pyridin verschwindet, das Nikotin aber beim Titrieren quantitativ wiedergefunden wird. Ich habe nun von einer essigsauren Lösung, welche die Rauchprodukte einer Anzahl Zigarren enthielt (Flüssigkeit A), 200 ccm auf 500 ccm verdünnt und sie darauf unter wiederholtem Zusatz von Eisessig auf einem Wasserbad zu etwa 50 ccm eingedampft, worauf ich wieder 150 ccm Wasser hinzusetzte und somit 200 ccm erhielt. Diese so erhaltene Flüssigkeit (A^1) enthielt — mit physiologischer Methode untersucht — weniger Nikotin als die ursprüngliche (A), wie aus Kurve 1 hervorgeht. Es



Kurve 1. Unterschied der blutdrucksteigernden Wirkung von Flüssigkeit A (essigsaure Lösung mit Rauchprodukten) und Flüssigkeit A^1 (dieselbe Lösung nach Eindampfen und Auffüllen auf ihr ursprüngliches Volumen). A^1 wurde zuerst injiziert, darauf A. Zeit in Sekunden. Unterste Linie = Signal. Bei *a* stand das Kymographion 1/2 Stunde lang still.

wurde in diesem Versuch einer dekapitierten Katze (nach Atropininjektion) erst 1 ccm von der Flüssigkeit A^1 injiziert, danach 1 ccm von A. Die darauf folgende Blutdruckerhöhung war bei A viel größer als bei A^1. Der Umstand, daß A^1 saurer war als A, hat, wie unten näher nachgewiesen werden wird, auf dieses Resultat keinen Einfluß.

1) Lehmann, Münch. med. Wochenschr. 1908, S. 723.

die Möglichkeit zugeben, daß sich das, was wir bisher als ‚Nikotin' aus dem Rauch isoliert haben, doch noch als ungleichmäßige Mischung mehrerer Körper herausstellt, die erst trennbar werden, wenn enorme Rauchmengen verarbeitet werden.«

In einer späteren Mitteilung, in welcher Lehmann[1]) eine ausführliche Übersicht über die Chemie und Toxikologie des Tabakrauches gibt, wird die Frage, ob seine Schüler bei ihren quantitativen Bestimmungen wirklich allein reines Nikotin bestimmt haben, ausführlich besprochen und nochmals mit chemischen und polarimetrischen Methoden untersucht.

Aus diesen Untersuchungen scheint hervorzugehen, daß Lehmanns Schüler jedenfalls überwiegend Nikotin bestimmt haben oder wenigstens dem Nikotin sehr nahestehende Stoffe. Daß deren physiologische Wirkung auch bei großer chemischer Ähnlichkeit immer noch vom Nikotin nicht unbeträchtlich abweichen kann, ergibt sich aus meinen oben angeführten Beobachtungen. Es ist also möglich, daß der quantitative Unterschied in den Ergebnissen von Lehmann und mir auf den verschiedenen Bestimmungsmethoden beruht. Außerdem sind aber auch Unterschiede in der Versuchsanstellung vorhanden. Lehmanns Schüler haben nicht immer intermittierend geraucht und haben außerdem offenbar den Stummel häufig weiter geraucht, als das in meinen Versuchen der Fall war. Hierdurch kann in ihren Versuchen »mehr Nikotin« in den Hauptstrom übergegangen sein. Im übrigen braucht auf die quantitativen Unterschiede in den Ergebnissen gar kein großes Gewicht gelegt zu werden, da Lehmann und ich zu denselben Schlußfolgerungen kommen.

Wie dem auch sein möge, in jedem Fall geht aus den Mitteilungen Heimannsbergs und Warburgs hervor, daß 1. das »Leicht-« oder »Schwer«sein einer Zigarre nicht einem niedrigen bzw. hohen Nikotingehalt in dem Tabak entspricht und 2., daß die beiden untersuchten nikotinfreien, bzw. »nikotinunschädlichen« Zigarrensorten eine namhafte Menge Nikotin enthalten, von der ein Teil auch in den Rauch übergeht. Dies letztere stimmt also mit meiner Beobachtung überein, daß auch in dem Rauch von Wendts Patentzigarren durch physiologische Methoden qualitativ Nikotin nachweisbar ist.

Bei Durchsicht der Literatur zeigte sich nun, daß Wendts Patentzigarren schon mehrmals mit dem gleichen Resultat chemisch untersucht worden waren.

---

1) Lehmann, Chemische und toxikologische Studien über Tabak, Tabakrauch und das Tabakrauchen. Arch. f. Hygiene Bd. 68, S. 319, 1909.

So findet man unter »Wiener Briefe« in der Münch. med. Wochenschr. 1902, S. 1988 berichtet, daß anläßlich einer Anpreisung nikotinfreier Zigarren durch den Vertreter Wendts, die Direktion der österreichischen Tabaksregie diese Zigarren chemisch hat untersuchen lassen, wobei sich herausstellte, daß sie 1—1,42% Nikotin enthalten. Diese Zigarren waren nach dem Geroldschen Prinzip »nikotinfrei« gemacht worden, wobei dann das Nikotin als Tannat vorhanden sein mußte. Diese Untersuchung veranlaßte E. Ludwig, Referent für den k. k. Obersten Sanitätsrat zu der Äußerung: »Die Geroldschen Patentzigarren sind nikotinhaltig; ihre Präparation mit Gerbsäure und Origanumextrakt bedeuten von hygienischem Standpunkte keine Verbesserung, sondern eher eine Verschlechterung für den Raucher; denn die Anwesenheit von Gerbsäure und Origanumextrakt hindert keineswegs den Übergang des Nikotins und seiner Zersetzungsprodukte in den Rauch, alterieren aber die Feinheit des Aromas.«

In einer folgenden Korrespondenz in der Münch. med. Wochenschr. 1902, S. 2170 weist Wendt darauf hin, daß er niemals behauptet habe, daß seine Zigarren nikotinfrei seien, aber daß Nikotin an Tannin gebunden und es also physiologisch unschädlich für Raucher sei, was er durch »berufene Physiologen und besonders durch praktische Ärzte empirisch nachprüfen« ließ.

Dies entkräftet nicht die Tatsache, daß Wolff[1]), der die hemmende Wirkung von Nikotin auf die fermentative Eiweißspaltung untersuchte, fand, daß sich der Rauch von Wendts Patentzigarren hinsichtlich dieser hemmenden Wirkung in keiner einzigen Hinsicht von demjenigen gewöhnlicher Zigarren unterscheidet; höchstens ist er noch etwas giftiger.

Neuerdings enthalten die Patentzigarren von Wendt noch Eisenchloridwatte in die Spitze. Auch werden die Zigarren nicht nikotinfrei genannt; wohl aber wird in der Aufschrift mitgeteilt, daß sie »vollkommensten Rauchgenuß mit absoluter Unschädlichkeit vereinigen«. In einer danach abgedruckten Empfehlung von Prof. v. Lagerheim aus Stockholm — einem »autoritativen Urteil aus der medizinischen Fachpresse« — steht ebensowenig vermeldet, daß die Zigarren nikotinfrei seien; nur wird auch darin der Eindruck erweckt, daß die Wendtschen Patentzigarren, die gegenwärtig nach dem Gerold und Thomsschen Prinzip hergestellt werden, völlig unschädlich für die Gesundheit sein sollten. v. Lagerheim gibt z. B. an, daß er in seinem Laboratorium die Thomssche Erfindung kontrolliert habe und »bestätigen kann, daß die gestellte Aufgabe (— die schädlichen Stoffe aus dem Rauch zu beseitigen —) in vorzüglicher Weise gelöst ist«. Nirgends aber steht, daß er für die Unschädlichkeit dieser speziellen Patentzigarren bürgt.

Über das Vorkommen bzw. Nichtvorkommen von Nikotin im Rauch dieser neuen Wendtschen Zigarren konnte ich nur eine Angabe in der

1) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XVI, S. 222.

Literatur finden. John[1]), der die Blutdruckerhöhung genau bestimmte, welche bei einer Anzahl Patienten nach dem Rauchen verschiedener Zigarren auftrat, fand, daß nikotinfreie Zigarren Wendts einen viel geringeren Effekt hatten als eine von ihm untersuchte »mittelschwere« Zigarre. Da, wie sich im nachstehenden zeigen wird, in den Rauch einer Zigarre mehr als doppelt so viel Nikotin übergehen kann als in den Rauch einer anderen, beweist der Umstand, daß Wendts Patentzigarre viel weniger stark wirkt als eine andere untersuchte Zigarre, nicht viel zugunsten der erstgenannten und bleibt die Möglichkeit bestehen, daß andere Zigarren eine noch geringere Wirkung haben als die Zigarren Wendts.

Eine Mitteilung von Joh. Bresler[2]), der die Gerold-Thomsschen Zigarren empfiehlt und dessen einzige Untersuchung darin bestand, daß er die Zigarren selbst rauchte, verdient wohl nur kuriositätshalber Erwähnung.

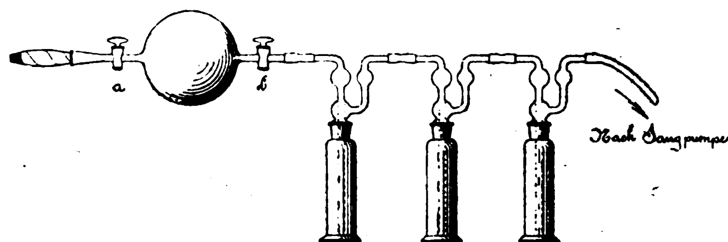
Wie schon oben erwähnt, zeigte sich mir, daß auch in den Rauch von Wendts Patentzigarren Nikotin übergeht, so daß nunmehr in dem Rauch von allen untersuchten nikotinfreien Zigarren und nikotinfreiem Tabak Nikotin nachgewiesen ist, zuweilen in normalen, zuweilen in verminderter Menge. Hierbei sei daran erinnert, daß Lesieur eine Tabaksorte in Händen gehabt hat, in welcher er mit seiner Methode nur Spuren Nikotin nachweisen konnte.

Nunmehr wurde versucht, den Nikotingehalt im Tabaksrauch quantitativ zu bestimmen, um zu ermitteln, welche Nikotinmengen in den Rauch von schweren, leichten und »nikotinfreien« Zigarren übergehen. Die Methode mußte alles physiologisch wirksame Nikotin erfassen. Da die Untersuchung allein von einem praktischen Gesichtspunkt aus erfolgte, dürfte nur derjenige Teil des Rauches untersucht werden, der unter normalen Umständen dem Raucher in den Mund gelangt, Warburgs »Hauptstrom« also. Um hierbei die Zersetzungsbedingungen des Nikotins in der Nähe des brennenden Zigarrenendes so viel wie möglich der Wirklichkeit entsprechen zu lassen, mußte der Luftstrom, mit welchem der Rauch angesogen wird, ungefähr mit derselben Kraft an der Zigarre »ziehen«, wie ein gewöhnlicher Raucher dies tut; außerdem mußte intermittierend geraucht werden, wobei derjenige Teil des Rauches, der unter normalen Umständen nicht in den Mund kommt (Warburgs »Nebenstrom«), nicht mitberechnet wird. Schließlich mußte der Rauch durch eine saure Lösung streichen, und zwar so langsam, daß alles Nikotin an die Lösung abgegeben wird.

1) Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. Bd. 14, 1914.

2) Tabacologia medicinalis. Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 599.

Diesen Bedingungen wurde dadurch genügt, daß die Zigarre durch einen Apparat geraucht wurde, wie er in der Abbildung dargestellt ist[1]).



Rauchapparat.

Derselbe besteht aus einem gläsernen Ballon von 1 l Inhalt, der mit zwei Hähnen (*a*, *b*) versehen ist. An einer Seite ist eine gläserne »Zigarrenspitze« angeschmolzen, in die die Zigarre hineingesteckt wird. Der Hahn *b* führt zu drei hintereinander geschalteten Waschflaschen (Verbindungen Glas gegen Glas), die mit 5 %iger Essigsäure gefüllt sind. Die letzte Waschflasche ist mit einer Wasserstrahlluftpumpe verbunden. Vor Beginn des Versuches wird erst die Luft aus dem Ballon zum Teile entfernt (Hahn *a* geschlossen, Hahn *b* offen); dann wird eine Zigarre mit abgeschnittener Spitze in die trichterförmige Röhre gesteckt, ein brennendes Zündholz davor gehalten und, nachdem Hahn *b* geschlossen ist, einige Male Hahn *a* geöffnet, bis die Zigarre brennt. Nun wird zwei- oder dreimal per Minute Hahn *a* ein wenig geöffnet und so an der Zigarre »gezogen«. Hierbei wurde, um der Wirklichkeit soviel wie möglich nahe zu kommen, dafür gesorgt, daß die Zigarre in ungefähr ½ Stunde bis auf einen kleinen Rest aufgeraucht war. Während der Rauchpausen, in welchen Hahn *a* geschlossen ist, wird Hahn *b* vorsichtig geöffnet, um den Rauch aus dem Ballon zu entfernen und ihn langsam durch die 5 %ige Essigsäure streichen zu lassen. In den Ballon wird immer vor Beginn des Versuchs eine kleine Menge 5 %ige Essigsäure gebracht, worin bereits ein Teil des Nikotins aus dem Rauch aufgenommen werden konnte; außerdem erwies es sich später als erwünscht, in den Ballon und in die erste Waschflasche etwas Chloroform zu bringen, um hierdurch zu verhindern, daß Hahn *b* durch die beim Rauchen entstehende braune teerartige Masse verstopft wird. In der Regel wurden drei Waschflaschen mit Essigsäure eingeschaltet. Die dritte Waschflasche diente zur Kontrolle, daß kein Nikotin verloren ging; nach Beendigung des Rauchens von 10 Zigarren gab nämlich der Inhalt dieser Waschflasche keinen Niederschlag mit den gewöhnlichen Alkaloidreagenzien, so daß offenbar alles Nikotin aus dem Rauch in dem Ballon und den ersten beiden Waschflaschen zurückgeblieben war.

In der Regel wurden von jeder zu untersuchenden Sorte 10—12 Zigarren geraucht, je nach dem Gewicht, das vor dem Rauchen bestimmt war. Nach dem Rauchen wurden die abgeschnittenen Spitzen und die

1) Später hat sich mir gezeigt, daß Ratner, Pflügers Archiv Bd. 113, S. 198, 1906 einen ähnlichen Apparat benutzt hat.

unverbrannten Reste zusammen gewogen und von dem Gesamtgewicht in Abzug gebracht wird. Es waren dann ungefähr 50 g verraucht. Nach Ablauf des Rauchens wurde der Inhalt des Ballons und der Waschflaschen zusammengegossen, die Essigsäure vom Chloroform getrennt und das letztere durch Ausschütteln mit 5 %iger Essigsäure vom Nikotin befreit. Diese letztere Essigsäuremenge wurde zu der ersterwähnten hinzugefügt und das Ganze filtriert. Auf diese Weise wurden 4—500 ccm einer braungelben Flüssigkeit erhalten, der nun so viel Natronlauge zugesetzt wurde, daß ihr Säuregrad ungefähr dem einer 1 %igen Essigsäure entsprach. Es hatte sich nämlich herausgestellt, daß aus einer neutralen oder alkalischen Nikotinlösung diese Base ziemlich schnell entweder verschwindet oder zersetzt wird, so daß das Aufbewahren in saurer Lösung erfolgen muß, namentlich da ein genaues Neutralisieren sich nicht gut ermöglichen läßt, weil die braungelbe Farbe die Beobachtung des Farbenumschlags der gewöhnlichen Indikatoren sehr erschwert. Überdestillieren oder Eindampfen der Flüssigkeit wurde ebenfalls vermieden, da es möglich ist, daß hierdurch das Nikotin minder wirksam wird.

Von dieser essigsauren Lösung mußte nun der Nikotingehalt bestimmt werden, und zwar aus obenerwähnten Gründen mit einer physiologischen Methode.

Es wurde deshalb versucht, eine der bei dem qualitativen Nachweis benutzten physiologischen Methoden zu einer genauen quantitativen zu machen. Es kamen in Betracht:

1. die Wirkung von Nikotin auf den Frosch, eventuell mit Bestimmung der kleinsten tödlichen Dosis;
2. die Wirkung von Nikotin auf den isolierten Froschmuskel;
3. die Wirkung von Nikotin auf den Blutdruck bei Säugetieren.

1. Nach der Erfahrung mit dem Durchblasen von Rauch durch eine Flasche, in der sich ein Frosch befand, wurde diese Methode für quantitative Zwecke als ungeeignet erachtet. Wie oben erwähnt, starb nämlich ein Frosch bei einer derartigen Probe zwar nach einiger Zeit; aber das Vergiftungsbild deckte sich nicht völlig mit demjenigen, welches für Nikotinvergiftung beschrieben wird, so daß offenbar der Rauch noch andere für den Frosch giftige Stoffe enthält. Aus demselben Grunde wurde auch von dem Bestimmen der kleinsten tödlichen Dosis der essigsauren Lösung beim Frosch vorläufig abgesehen.

2. Wirkung auf den isolierten Froschmuskel. Wird der Flüssigkeit, in der sich ein Gastrocnemius eines Frosches befindet, ein wenig Nikotin zugesetzt, dann verkürzt sich dieser Muskel und der Grad seiner Verkürzung ist innerhalb bestimmter Grenzen von der Konzentration des Nikotins in der umgebenden Flüssigkeit abhängig. Da nun weiter in den beiden Gastrocnemii eines und desselben Frosches, wenn sie gleichen Verhältnissen ausgesetzt sind, die Belastung gleich ist usw., nach Zusatz einer gleichen Nikotinmenge auch eine gleich starke Kontraktion auftritt, so ist diese Methode zu gebrauchen, um die Konzentration einer Nikotinlösung von bekannter Stärke mit derjenigen einer Lösung von unbekannter Stärke

zu vergleichen[1]). Diese Methode ist ziemlich empfindlich, aber für unseren Zweck schon deshalb weniger geeignet, weil wir das Nikotin in saurer Lösung hatten und Veränderung im Säuregrad der umgebenden Flüssigkeit an sich schon Anlaß geben kann zur Verkürzung des Muskels. Dies hätte vielleicht dadurch behoben werden können, daß die saure Lösung unmittelbar vor der Hinzufügung genau neutralisiert wird. Ein viel größeres Hindernis besteht jedoch darin, daß im Zigarrenrauch offenbar Stoffe vorkommen, welche die Wirkung von Nikotin auf den Muskel hemmen. Wurde nämlich in vorläufigen Versuchen Zigarrenrauch durch physiologische Kochsalzlösung geleitet und wurden von dieser Flüssigkeit einige Kubikzentimenter der Ringerschen Flüssigkeit, in der sich ein Gastrocnemius befand, zugesetzt, dann trat zwar eine Kontraktion des Muskels auf, aber der Grad dieser Kontraktion war nicht — wie dies bei Nikotin der Fall ist — direkt abhängig von der zugefügten Menge. Ergab z. B. eine Menge a von dieser NaCl-Lösung, die die Rauchprodukte enthielt, eine ebenso große Verkürzung wie eine Menge b einer Nikotinlösung, dann entsprach die Verkürzung nach einer Menge 2 a der erstgenannten Flüssigkeit nicht einer Menge 2 b der zweiten, sondern war kleiner. Daß diese Erscheinung dem Vorhandensein hemmender Stoffe im Rauche zugeschrieben werden muß, ergab sich aus folgendem Versuch:

Einem der beiden Gastrocnemii eines Frosches wurde so viel Nikotin zugesetzt, daß die Konzentration in der Flüssigkeit 1 : 100 000 betrug. Darauf wurde dem zweiten Gastrocnemius desselben Tieres dieselbe Nikotinmenge hinzugesetzt + noch einige Kubikzentimeter einer Kochsalzlösung, durch welche Zigarrenrauch geleitet war. Die Muskelverkürzung war im ersten Falle größer als im zweiten, so daß angenommen werden muß, daß in dem Rauch außer Nikotin noch hemmende Stoffe vorkommen. Der hier beschriebene Versuch besitzt um so mehr Beweiskraft, da sich aus einem anderen Versuch ergeben hatte, daß die benutzte Kochsalzlösung, durch welche Rauch durchgesaugt war, tatsächlich Nikotin enthielt.

Welches die hemmenden Stoffe sind, die im Zigarrenrauch vorkommen, ist schwer zu entscheiden. Vielleicht ist es Kollidin oder ein diesem verwandter Stoff. Kollidin hemmt nämlich nach Lee[2]) die Bewegungen des isolierten Ringes eines Froschmagens, während Nikotin in derselben Konzentration jene Bewegungen verstärkt. Bei Versuchen, die ich über die Wirkung einerseits von Nikotin und andererseits von Nikotin + Kollidin auf den isolierten Froschgastrocnemius ausführte, schien bei Zusatz relativ großer Kollidinmengen eine geringe hemmende Wirkung zu bestehen. Wenn also auch die Identität des hemmenden Stoffes nicht feststeht, so ist doch an der Tatsache, daß hemmende Stoffe vorhanden sind, nicht zu zweifeln und damit erweist sich die Froschmuskelmethode für unseren Zweck unbrauchbar. Und die Aussicht, daß sich die Wirkung von Nikotin auf andere isolierte Organe — Darm oder Herz — benutzen ließe, entfiel damit ebenfalls. Auch für das letztgenannte Organ, das isolierte Herz,

---

1) Siehe H. Fühner, Nachweis und Bestimmung von Giften auf biologischem Wege. Berlin 1911.

2) Quart. journ. of exp. physiol. Vol. I, S. 335, 1908.

konnte Lee[1]) Unterschiede in der Wirkung zwischen Nikotin und Kollidin wahrnehmen. Das letztere Alkaloid wirkt auf das isolierte Herz stärker hemmend als Nikotin.

Nunmehr mußte noch untersucht werden, ob die unter 3. genannte Wirkung auf den Blutdruck bei Säugetieren verwendbar ist.

Ratner[2]) hat im Jahre 1906 bei einer Untersuchung nach dem Vorhandensein von Nikotin in Zigarrenrauch u. a. Blutdruckversuche bei Kaninchen angestellt. Nach Injektion von Flüssigkeit, durch welche Rauch geleitet worden war, fand er beim Kaninchen eine Blutdrucksteigerung, der eine Abnahme des Blutdruckes mit Bradykardie — später Arhythmie, noch später Herzstillstand — folgte. Daß auch Lee Blutdruckversuche beim Kaninchen und der dezerebrierten Katze anstellte, ist bereits oben erwähnt; auch er konstatierte erst eine Zunahme des Blutdrucks, darauf eine Abnahme. Kollidin verursachte in Lees Versuchen bei der narkotisierten Katze ein Sinken des Blutdrucks; Pyridin hatte praktisch keinen Einfluß.

Die Weite der Blutgefäße eines Frosches (Durchströmungsmethode) wurde durch Kollidin in Dosen, welche bei diesen Versuchen in Betracht kommen, nicht beeinflußt.

Da also auch hier wieder Kollidin die Wirkung von Nikotin hemmt und also erwartet werden konnte, daß im Zigarrenrauch noch andere Stoffe vorkommen, die eine ähnliche Wirkung ausüben, schien auch diese Methode unbrauchbar. Indessen blieb eine Möglichkeit offen. Die Wirkung von Nikotin auf den Zirkulationsapparat eines normalen Tieres ist eine doppelte, nämlich:

1. Vaguswirkung auf das Herz selbst und nach Winterberg[3]) auch durch Wirkung auf das Vaguszentrum und

2. vasokonstriktorische Wirkung durch Reizung sympathischer Ganglien, welche Reizung bei größeren Dosen in eine Lähmung übergeht.

Da nun Kollidin nach Lee bei der Durchströmung der Gefäße eines Frosches keinen Einfluß hat, also keine Wirkung auf die sympathischen Ganglien auszuüben scheint, wohl dagegen auf das Herz (und das vasomotorische und Vaguszentrum?) des intakten Tieres, und es ebenfalls auf das isolierte Herz einen Einfluß hat, welcher der Wirkung von Nikotin entgegenwirken kann, schien es möglich, bei einem Säugetier, wenn durch Ausschaltung der Medulla oblongata

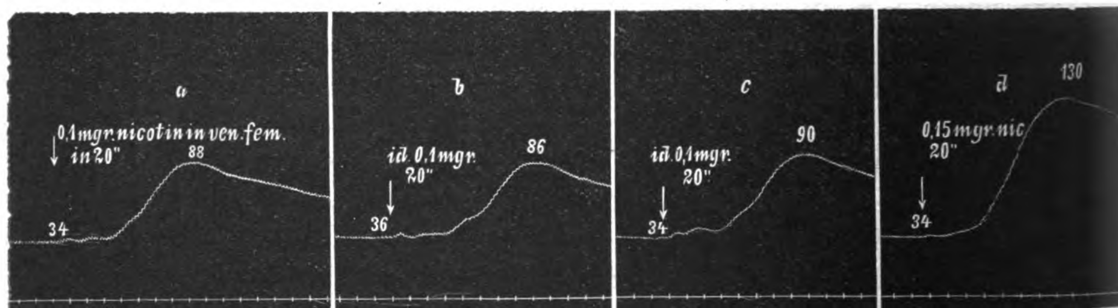
1) a. a. O.

2) Pflügers Archiv Bd. 113, S. 198, 1906.

3) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 43, S. 400, 1900.

das vasomotorische und Vaguszentrum entfernt und durch Atropin die periphere Vaguswirkung auf das Herz verhindert wird, eine blutdruckerhöhende Wirkung von Nikotin zu erhalten, die nicht durch Kollidin oder analoge Stoffe aus dem Zigarrenrauch gehemmt wird. Und in der Tat stellte sich heraus, daß nach Injektion der essigsauren Flüssigkeit, welche die Rauchprodukte enthielt, bei einer dekapitierten Katze, der zuvor 1—2 mg Atropin injiziert war, sich eine Wirkung auf den Blutdruck erzielen ließ, welche derjenigen von Nikotin vollkommen analog war.

Wollte man nun auf diese Weise zu einer brauchbaren Methode zur Bestimmung des Nikotingehaltes essigsaurer Lösungen gelangen, dann mußte zu allernächst untersucht werden, ob die blutdruckerhöhende Wirkung von Nikotinlösungen von bestimmter Stärke konstant ist, d. h. ob bei Injektion einer gleichen Nikotinmenge auch stets eine gleiche Blutdruckzunahme erzielt wird. Bald zeigte sich nun, daß verschiedene Tiere auf dieselbe Dosis Nikotin sehr verschieden reagieren, auch wenn sie übrigens denselben Verhältnissen ausgesetzt werden, aber gleichzeitig konnte nachgewiesen werden, daß nacheinanderfolgende Injektionen einer gleichen Nikotinmenge bei demselben Tier in der Regel gleich hohe Blutdrucksteigerungen ergaben und daß zugleich bei verhältnismäßig kleinen Änderungen in der Nikotinmenge bereits ziemlich große Veränderungen in der Höhe der Blutdrucksteigerung auftraten, wie aus Kurve 2 (*a*, *b*, *c* und *d*) ersichtlich ist. Das Ergebnis dieses Versuchs ist in Tabelle 2 zusammengestellt. Hierbei sei noch bemerkt, daß 0,05 mg Nikotin in diesem Versuch keine Blutdruckerhöhung hervorrief.



Kurve 2. *a*, *b* und *c* blutdrucksteigernde Wirkung von 0,1 mg Nikotin bei einer dekapitierten Katze (nach Atropininjektion); *d* ebenso von 0,15 mg Nikotin. Zeit 10″. Alle Injektionen in Ven. fem. Dauer einer Injektion 20″. Zwischen zwei aufeinanderfolgenden Injektionen liegt 1/2 Stunde Pause.

Die bei den nunmehr folgenden Blutdruckversuchen angewandte Technik war die folgende: Eine Katze wurde in tiefer Narkose nach

Tabelle 2.

Injizierte Nikotinmenge in mg	Blutdruck vor der Injektion in mm Hg	Höchster erreichter Blutdruck nach der Injektion in mm Hg	Blutdruck-zunahme in mm Hg
0,1	34	88	54
0,1	36	86	50
0,1	34	90	56
0,15	34	130	96

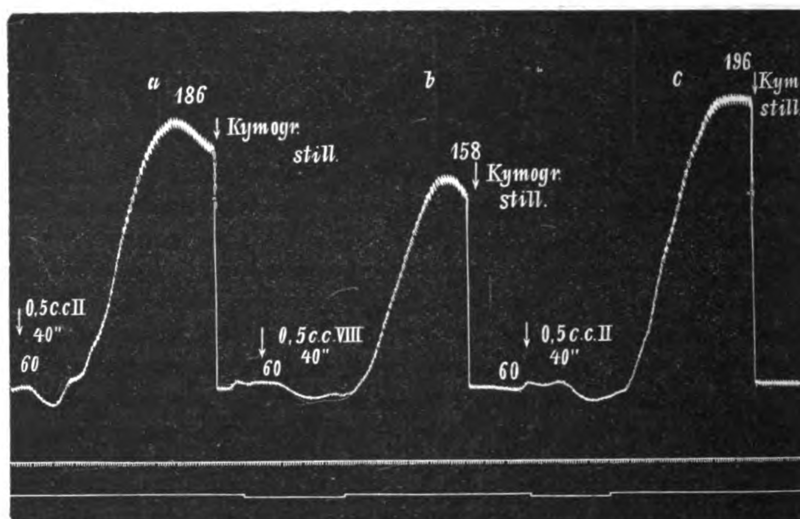
Sherrington[1]) dekapitiert; darauf blieb das Tier auf einem erwärmten Tische ungefähr eine Stunde liegen. Die Blutdruckkanüle wurde in eine Carotis eingeführt und eine andere Kanüle in die Vena femoralis zur Injektion der verschiedenen Flüssigkeiten. $^1/_4$ Stunde vor der ersten Nikotininjektion wurden 1 oder 2 mg Atropin (je nach der Größe des Tieres) injiziert.

Der Blutdruck einer dekapitierten Katze ist unmittelbar nach der Operation in der Regel verhältnismäßig hoch und kann mehr als 100 mm Hg betragen. Läßt man das Tier liegen, dann sinkt der Druck langsam und bleibt dann geraume Zeit hindurch auf 40—60 mm Hg stehen. Durch Injektion von 0,1 mg Nikotin erhält man in der Regel eine Blutdrucksteigerung um 40—50 mm Hg. Diese Ziffer ist jedoch sehr schwankend und hängt u. a. auch von der Schnelligkeit ab, mit der injiziert wird. Daher wurden in einem und demselben Versuch alle Injektionen genau gleich schnell ausgeführt. In den ersten Versuchen dauerte eine Injektion stets 20″, in den späteren Versuchen immer 40″. Wenn die Nikotindosis nicht zu groß gewählt wird, kann man in der Regel 6—8 Injektionen bei einem Tiere ausführen, ohne daß der Grad der Blutdrucksteigerung bei der gleichen Nikotindosis wechselt. Injiziert man noch häufiger, dann tritt schließlich eine Lähmung der sympathischen Ganglien ein und wird das Resulat unsicher. Außerdem sei hier bemerkt, daß nicht alle Tiere brauchbar sind. Bei einigen geht, trotz der Atropininjektionen, der Blutdrucksteigerung eine starke Senkung voran, und zuweilen reagiert ein Tier auch unregelmäßig oder nur auf enorm hohe Dosen. Derartige Tiere werden dann natürlich fernerhin ausgeschaltet. Um nun Fehler durch etwaiges unregelmäßiges Reagieren des Präparates auszuschließen, wurde beim Vergleichen der Stärke einer bekannten Nikotinlösung mit einer unbekannten immer als Regel genommen, daß erst zwei Injektionen mit der Lösung von bekannter Stärke ausgeführt wurden. Hatten diese einen gleichen Effekt, dann wurde eine Injektion mit der Lösung von unbekannter Stärke gemacht, und die Bestimmung wurde nur dann als gültig betrachtet, wenn darauf noch eine weitere Injektion mit der Lösung von bekannter Stärke verabfolgt werden konnte, die eine ebenso große Zunahme ergab, als die beiden ersten Injektionen.

Ein gutes Beispiel einer auf diese Weise ausgeführten Serie von Injektionen bieten die Kurven 3 und 4 dar.

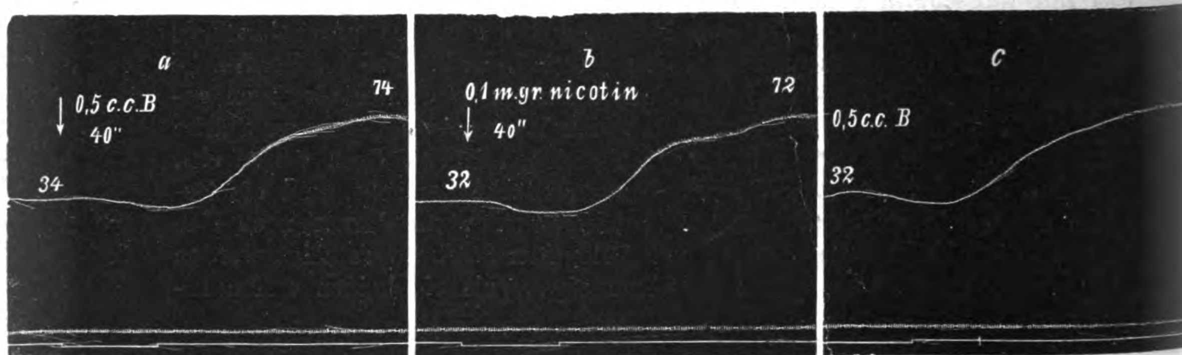
1) Journ. of physiol. Vol. 38, S. 375, 1909.

In Kurve 3 wird die Stärke der Lösung II (von der der Nikotingehalt bekannt war) mit derjenigen von Lösung VIII verglichen. Deutlich zeigt es sich, daß Lösung VIII schwächer ist als II. Später ergab sich, daß 0,6 ccm VIII = 0,5 ccm II waren.



Kurve 3. *a* Blutdrucksteigerung nach Injektion von 0,5 ccm von Lösung II. *b* Blutdrucksteigerung nach Injektion von 0,5 ccm von Lösung VIII. *c* Blutdrucksteigerung nach Injektion von 0,5 ccm von Lösung II. Zeit in Sekunden. Alle Injektionen in Ven. fem. Dauer einer Injektion 40″. Zwischen zwei aufeinanderfolgenden Injektionen liegt eine Pause von 1/4 Stunde.

In Kurve 4 ist eine Injektion mit der Lösung von bekannter Stärke zwischen zwei Injektionen mit der Lösung von unbekannter Stärke gebracht. Wie man sieht, sind beide Lösungen genau gleich stark. Diese Bestimmung ist wohl eine der am besten gelungenen



Kurve 4. *a* Blutdrucksteigerung nach Injektion von 0,5 ccm Lösung B. *b* Blutdrucksteigerung nach Injektion von 0,1 mg Nikotin. *c* Blutdrucksteigerung nach Injektion von 0,5 ccm Lösung B. Zeit in Sekunden. Alle Injektionen in Ven. fem. Dauer einer Injektion 40″.

aus der ganzen Versuchsreihe; eine derartige Übereinstimmung zwischen drei aufeinanderfolgenden Injektionen gehört zu den Ausnahmen. Übrigens erhält man bei den meisten Präparaten, auch wenn die Blutdrucksteigerungen etwas unregelmäßiger sind, gute Resultate. Die Methode ist als eine genaue zu betrachten.

Da die blutdrucksteigernde Wirkung kleiner Nikotinmengen nur von kurzer Dauer ist, kann man ziemlich schnell nach der ersten Injektion eine zweite folgen lassen. In den ersten Versuchen wurde zwischen zwei Injektionen 30 Minuten gewartet, später meistens 15 Minuten, was sich als ausreichend erwies.

Während des ganzen Verlaufes des Versuches wurde die dekapitierte Katze stets durch unter dem Tische angebrachte elektrische Glühlampen künstlich erwärmt. Dies ist erforderlich, da bei starker Abnahme der Temperatur das Nikotin minder wirksam wird. Umgekehrt wurde in der Regel bei steigender Temperatur bis 42,5° (Rektumtemperatur des Tieres) die durch dieselbe Nikotinmenge verursachte Blutdruckzunahme größer. In einem Fall schien bei 40° ein Optimum anwesend zu sein. Der Einfluß der Temperatur ergibt sich deutlich aus Tabelle 3 und 4. In Tabelle 3 steigt die Temperatur von 28 auf 37°; in Tabelle 4 sinkt sie von 42,5 auf 32,6°.

Tabelle 3.

Injizierte Nikotinmenge in ccm II	Rektumtemperatur des Tieres	Blutdruck vor der Injektion in mm Hg	Höchster erreichter Blutdruck nach der Injektion in mm Hg	Blutdrucksteigerung in mm Hg
0,5	28	60	106	46
0,5	30	60	104	44
0,5	31,5	56	186	130
0,5	33	50	196	146
0,5	35,5	36	176	140
0,5	37	30	198	158

Tabelle 4.

Injizierte Nikotinmenge in ccm I	Rektumtemperatur des Tieres	Blutdruck vor der Injektion in mm Hg	Höchster erreichter Blutdruck nach der Injektion in mm Hg	Blutdrucksteigerung in mm Hg
1	42,5	52	194	142
1	42	50	192	142
1	39,2	44	170	126
1	37,5	36	136	100
1	36	36	150	114
1	34,2	36	150	114
1	32,6	34	120	86

Man kann also annehmen, daß zwischen 28 und 42,5° die durch die gleiche Nikotinmenge verursachte Blutdruckerhöhung beim Steigen der Temperatur immer größer wird. Bei genauen Versuchen muß man deshalb die Temperatur des Tieres konstant erhalten, wobei es genügt, wenn sich die Temperatur ungefähr zwischen 35 und 37° bewegt. Methoden, um eine dekapitierte Katze lange Zeit hindurch in konstanter Temperatur zu erhalten — eine Methode, bei der elektrische Glühlampen benutzt werden und eine andere, bei welcher der Magen des Tieres fortgesetzt mit Wasser von einer bestimmten Temperatur durchspült wird — sind von v. d. Made und mir ausgearbeitet worden[1]).

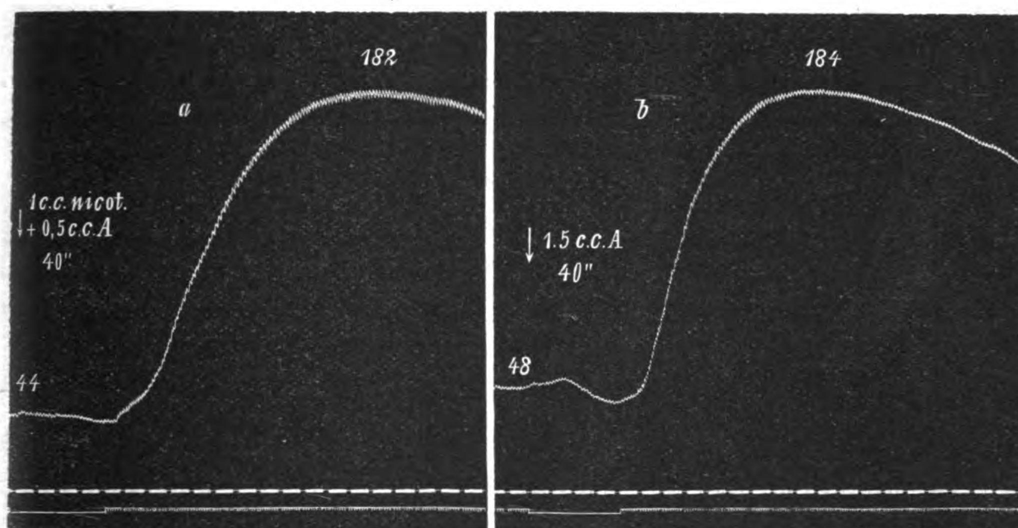
Nachdem sich also gezeigt hatte, daß Nikotin eine konstante Blutdruckzunahme verursacht, mußte erst untersucht werden, ob die Stoffe im Tabakrauch, welche bei den anderen physiologischen Bestimmungen einen störenden Einfluß ausübten, auch hier Schwierigkeiten hervorrufen könnten. Als Typus wurde wieder Kollidin gewählt, da dieses nach Lee bei der narkotisierten Katze eine entgegengesetzte Wirkung hat als Nikotin, nämlich ein Sinken des Blutdrucks herbeiführt. Zunächst konnte nachgewiesen werden, daß Einspritzung einer relativ sehr großen Kollidinmenge absolut keinen Einfluß auf den Blutdruck des dekapitierten Tieres hatte, wie sich aus einem Versuch ergab, bei dem schnell 1,2 mg Kollidin in 1 ccm Flüssigkeit injiziert wurde. Die sehr geringe Erhöhung des Blutdrucks, die hierauf eintrat, war von der Injektion von 1 ccm Flüssigkeit als solche abhängig und tritt auch auf, wenn 1 ccm physiologische NaCl-Lösung injiziert wird. Es muß also angenommen werden, daß die in Lees Versuch bei der narkotisierten Katze auftretende Blutdrucksenkung nach Kollidin von der Vaguswirkung auf das Herz oder von einer Wirkung auf das vasomotorische Zentrum abhängig gewesen ist. Beide Wirkungen waren in unseren Versuchen ausgeschlossen. Obwohl also Kollidin allein keinen Einfluß auf den Blutdruck ausübt, blieb doch die Möglichkeit bestehen, daß es, zusammen mit Nikotin injiziert, die Nikotinwirkung hemmen könnte. Um dies auszuschließen, wurde eine große Anzahl Versuche unternommen, bei welchen abwechselnd bald Nikotin allein und bald dieselbe Dosis Nikotin + Kollidin injiziert wurde, mit dem Ergebnis, daß kein hemmender Einfluß von Kollidin auf Nikotin nachgewiesen werden konnte

Obgleich somit bewiesen war, daß Kollidin in unseren Versuchen keinen schädlichen Einfluß auszuüben vermochte und Lee gefunden hatte, daß eine andere in Rauch vorkommende Base, Pyridin, ebenso-

---

1) Pflügers Archiv Bd. 165, S. 37, 1916. Ned. Tijdschr. v. Geneeskunde 1916, 1. Hälfte, S. 1174.

wenig einen Einfluß auf den Blutdruck hat, war damit noch nicht ausgeschlossen, daß im Zigarrenrauch andere Stoffe vorkommen — wenn dies auch nicht wahrscheinlich ist —, welche die Nikotinwirkung hemmen. Um dies zu ergründen, wurden nun verschiedene Mengen einer essigsauren Lösung, welche die Rauchprodukte enthielt, injiziert, wobei sich ergab, daß immer die größte Dosis den größten Einfluß hatte, und daß der Unterschied in der Wirkung zwischen verschieden großen Dosen mit dem Unterschied übereinstimmte, den man bei reinen Nikotinlösungen beobachtet. Außerdem zeigte sich, daß sich die Wirkung einer essigsauren Lösung der Rauchprodukte quantitativ zu derjenigen einer reinen Nikotinlösung von gleicher Stärke addierte. So wurden in dem Versuch, auf den sich Kurve 5 bezieht, erst 1 ccm



Kurve 5. *a* Blutdrucksteigerung nach 1 ccm Nikotinlösung + 0,5 ccm essigsaure Lösung A. *b* Blutdrucksteigerung nach 1,5 ccm essigsaure Lösung A. Zeit in Sekunden. Injektion in Ven. fem. Dauer einer Injektion 40″. 1 ccm Nikotinlösung = 1 ccm essigsaure Lösung A. Zwischen *a* und *b* liegt $^1/_4$ Stunde.

Nikotinlösung + 0,5 ccm der essigsauren Lösung A injiziert und darauf $1\,^1/_2$ ccm der essigsauren Lösung A allein. Die in beiden Fällen auftretende Blutdrucksteigerung zeigte fast keinen Unterschied; auch der Verlauf der Kurven ist völlig identisch. In Vorversuchen hatte sich erwiesen, daß 1 ccm der Lösung A dieselbe Stärke wie 1 ccm Nikotinlösung hatte.

Aus diesen Versuchen folgt also, daß sehr wahrscheinlich in dem Rauche von Zigarren keine Stoffe vorkommen, welche die blutdruckerhöhende Wirkung von Nikotin bei unserer Methode hemmen, und sicher ist, daß, wenn solche Stoffe vorkommen, dann ihre hemmende

Wirkung stets im gleichen Verhältnis zu der Menge der drucksteigernden Substanz steht, so daß dann doch der Blutdruckversuch an der dekapitierten Katze ein richtiges Bild von der Menge der blutdrucksteigernden Stoffes gibt, den der Raucher in den Mund bekommt. Und von der Menge dieses blutdrucksteigernden Stoffes wird wohl zur Hauptsache die schädliche Wirkung bei chronischem Nikotingebrauch abhängig sein.

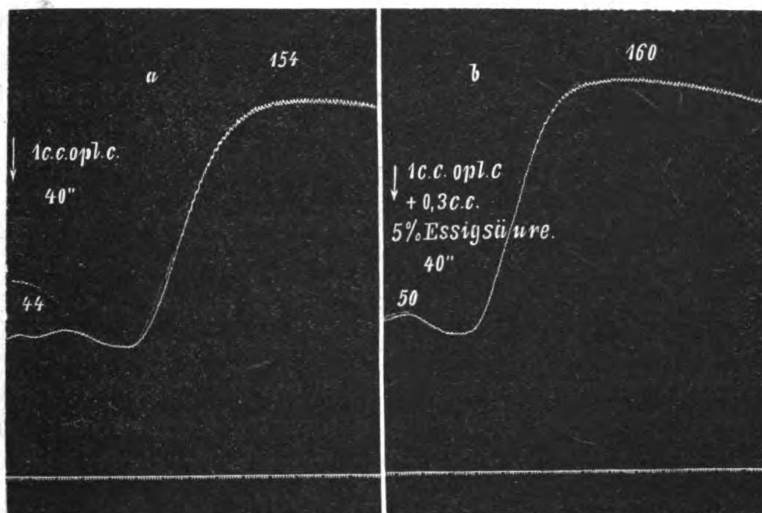
Es scheint mir denn auch, daß der Vorteil der Blutdruckmethode gerade darin besteht, daß sie — völlig unabhängig von der Frage, ob in dem Rauch Nikotin oder neben diesem noch Zersetzungsprodukte anwesend sind — ein Bild von der Menge blutdrucksteigernden Alkaloids im Zigarrenrauch gibt, desjenigen Stoffes also, der, was den schädlichen Einfluß chronischen Tabakmißbrauches betrifft, vermutlich die größte Rolle spielt. Der Kürze halber wird im nachstehenden wiederholt von dem Nikotingehalt der essigsauren Lösungen, welche die Rauchprodukte enthalten, gesprochen werden. Es sei noch einmal darauf hingewiesen, daß damit stets der Gehalt an (in unseren Versuchen) blutdrucksteigernder Base gemeint ist und daß die Frage, ob diese Base Nikotin oder aber ein Derivat von Nikotin ist — wie sehr sie auch theoretisch interessant sein mag — praktisch keine Bedeutung hat.

Ehe nun zur Bestimmung des »Nikotingehaltes« der essigsauren Lösungen übergegangen wurde, mußte erst noch untersucht werden, ob die Wirkung dieser stark sauren Lösungen nicht an sich bereits Anlaß zur Blutdrucksteigerung gibt. Es stellte sich heraus, daß dies keineswegs der Fall ist. Sogar die Einspritzung von 1 ccm 1%iger Schwefelsäure bleibt völlig ohne Einfluß auf den Blutdruck der dekapitierten Katze. Außerdem zeigte sich (s. Kurve 6), daß die Wirkung einer stark- und einer schwachsauren Nikotinlösung von gleichem Nikotingehalt gleich ist, so daß auch kleine Unterschiede in dem Säuregrad unserer verschiedenen essigsauren Lösungen nicht von Bedeutung sind. Großen Einfluß jedoch hat das Alkalischmachen der Nikotinlösungen. Indessen wurde dies, wie schon erwähnt, ebenso wie das Neutralisieren der Lösungen stets sorgfältig vermieden.

Schließlich sei noch erwähnt, daß ich versucht habe, die bisher beschriebene Methode dadurch noch genauer zu machen, daß die Nikotininjektionen bei dekapitierten Katzen verrichtet wurden, denen vorher die Nebennieren weggenommen worden waren. Aus einer Untersuchung von Dale und Laidlaw[1]) geht nämlich hervor, daß Injektion von Nikotin bei der Katze eine vermehrte Sekretion von Adrenalin ergibt, dessen Wirkung auf die Endigungen des Sympathikus sich also auch in unserem Fall zu

1) Journ. of phys. Vol. 45, S. 1, 1912.

der blutdruckerhöhenden Wirkung von Nikotin addieren kann. Cannon, Aub und Binger[1]) wiesen in demselben Jahr ebenfalls bei der Katze eine vermehrte Adrenalinsekretion nach Einspritzung von Nikotin nach. Der Adrenalingehalt des Blutes wurde hierbei nach Cannon und de la Paz (hemmende Wirkung von Adrenalin auf die Bewegungen des isolierten Kaninchendarms) bestimmt. Da also die Blutdruckerhöhung nach Nikotininjektion zum Teile auch durch Adrenalin (das durch den Nikotinreiz sezerniert wird) hervorgerufen wird, lag es nahe, zu versuchen, durch Ausschaltung dieses letzteren Faktors die Empfindlichkeit unserer Methode zu vermehren. Bei einer Anzahl dekapitierter Tiere wurden also nach doppelseitiger Nebennierenexstirpation verschiedene Nikotininjektionen und auch Injektionen von Nikotin + Kollidin vorgenommen, ohne daß sich dabei eine



Kurve 6. *a* Blutdruckerhöhung nach 1 ccm der essigsauren Lösung C. *b* Blutdruckerhöhung nach 1 ccm der essigsauren Lösung C + 0,3 ccm 5%ige Essigsäure. Zeit in Sekunden. Injektion in Ven. fem. Dauer einer Injektion 40″.

bessere Übereinstimmung zwischen dem Resultat verschiedener Injektionen zeigte als bei Tieren, bei denen die Nebennieren nicht weggenommen worden waren. Die Nebennierenexstirpation unterblieb daher in den folgenden Versuchen.

Nunmehr kann zur Mitteilung der Resultate übergegangen werden, die bei der Bestimmung des »Nikotingehaltes« der verschiedenen essigsauren Lösungen erzielt wurden. In einer ersten Versuchsreihe wurden vier Sorten Zigarren untersucht, nämlich:

A. Eine mittelschwere 3 Cts.-Zigarre, Marke »Maryka«.

B. Eine schwere $2^1/_2$ Cts.-Zigarre, Marke »Braziliaantjes« (Brasildeckblatt).

1) Journ. of pharm. and exp. therap. Vol. III, S. 379, 1912.

C. Eine 3 Cts.-Zigarre, die als »sehr leicht« verkauft wurde und von deren Nikotingehalt auf der Kiste gesagt ist, daß er nur 0,27 % betrage.

D. Die oben erwähnte Wendtsche Patentzigarre.

Von jeder dieser Zigarren wurden etwa 50 g geraucht; der Rauch wurde durch 5 %ige Essigsäure gesaugt und diese essigsaure Lösung später auf einen Säuregrad gebracht, welcher ungefähr 1 % Essigsäure entsprach, worauf das Quantum auf 500 ccm ergänzt wurde. Von diesen 500 ccm wurde nun einer dekapitierten Katze 0,5—1 ccm injiziert und die blutdruckerhöhende Wirkung verglichen mit derjenigen einer $^1/_{10\,000}$- Nikotinlösung. Hierbei zeigte sich nun, daß

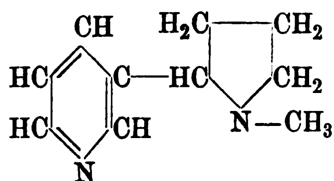
1 ccm A eine ebenso große Blutdruckerhöhung ergab wie 1,6 ccm $^1/_{10\,000}$-Nikotinlösung.
1 ccm B eine ebenso große Blutdruckerhöhung ergab wie 3,2 ccm $^1/_{10\,000}$-Nikotinlösung.
1 ccm C eine ebenso große Blutdruckerhöhung ergab wie 2,66 ccm $^1/_{10\,000}$-Nikotinlösung.
1 ccm D eine ebenso große Blutdruckerhöhung ergab wie 2,29 ccm $^1/_{10\,000}$-Nikotinlösung.

Am meisten Nikotin enthielt also der Rauch der »schweren« Brasilzigarre, dann folgte die als sehr leicht verkaufte, dann die Wendtschen Patentzigarren und endlich die mittelschwere »Maryka«. Obwohl somit in dieser Serie die schwerste Zigarre den höchsten Nikotinwert im Rauch ergab, stimmt mein Ergebnis insofern mit demjenigen von Heimannsberg, Warburg und anderen überein, daß sich auch bei meinen Versuchen zeigte, daß der Nikotingehalt im Rauch nicht von dem »Leicht- oder Schwer«sein der Zigarre abhängt. Die als »Nikotin« berechneten Mengen blutdruckerhöhenden Stoffes, die laut obigen Versuchen im Rauch gefunden wurden, sind durchschnittlich niedriger als die von Warburg mit chemischer Methode gefundenen Werte. Mit meiner physiologischen Methode wurden in 100 g gerauchter Zigarren die folgenden Mengen gefunden:

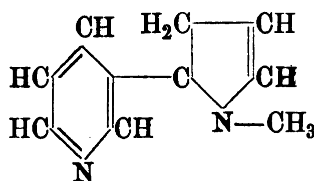
Nikotin	in	Zigarre	A	160	mg
»	»	»	B	320	»
»	»	»	C	266	»
»	»	»	D	229	»

während Warburg (s. Tabelle 1) Werte zwischen 320 und 1000 mg fand. Wie bereits oben dargelegt wurde, beruht der Unterschied zwischen den von Warburg und den von uns gefundenen Zahlen vielleicht teilweise auf dem Umstande, daß durch das Rauchen und durch Warburgs Manipulationen (Eindampfen usw.) aus Nikotin

Spaltungsprodukte entstehen können, welche dasselbe säurebindende Vermögen besitzen, aber physiologisch anders wirken. Es ist bereits darauf hingewiesen, daß durch Stehen an der Luft derartige Stoffe entstehen können, wenn auch deren chemische Identität nicht festgestellt werden kann; hier sei noch erwähnt, daß Fleig[1]) nachgewiesen hat, daß eine der im Tabakrauch in kleinen Mengen vorkommenden Basen, das Nikotein, zwar qualitativ dieselbe physiologische Wirkung auf Blutdruck und auf das isolierte Herz hat wie Nikotin, aber quantitativ viel schwächer wirkt. So zeigte sich in Fleigs Versuchen, daß bei einem narkotisierten Hund mit zerstörtem Zentralnervensystem 2 mg Nikotin eine viel höhere Blutdrucksteigerung ergaben als 3 mg Nikotein. Nichtsdestoweniger ist der Unterschied in der chemischen Konstitution zwischen Nikotein und Nikotin sehr gering (bei ersterem ist der zweite Kern etwas weniger hydriert), wie aus untenstehenden Formeln hervorgeht. Zwar kommt das Nikotein nur in kleinen Mengen im Tabakrauche vor, aber Fleigs Befund ist deshalb von Interesse, weil er wieder zeigt, wie kleine Änderungen in der chemischen Konstitution einer nikotinähnlichen Base eine große Änderung in der physiologischen Wirkung zur Folge haben kann. Es sei nebenbei bemerkt, daß von anderen Autoren, Veyrassat[2]) u. a. behauptet wird, das Nikotein sei giftiger als das Nikotin.



Nikotin



Nikotein

Wie schon mehrmals betont ist, ist es also möglich, daß mit einer chemischen Methode ein Stoff als Nikotin bestimmt wird, der physiologisch nicht ganz mit Nikotin identisch ist.

Andererseits ist es möglich, daß bei meiner Methode ein Stoff physiologisch als Nikotin bestimmt wird, der chemisch etwas von Nikotin abweicht; dies würde jedoch — wie schon oben ausgeführt wurde — der praktischen Brauchbarkeit der physiologischen Methode keinen wesentlichen Abbruch tun.

---

1) Soc. de Biol. Bd. 72, S. 444, 1912.

2) Veyrassat, Berichte d. Deutsch. Chem. Gesellschaft Bd. 37, S. 704, 1901 (zitiert nach Abderhalden, Biochem. Handlexikon 5).

Die — übrigens schon bekannte — Tatsache, daß der Nikotingehalt im Rauche nicht in direktem Zusammenhang mit dem »Leicht-« oder »Schwer«sein der Zigarren steht, ging auch aus diesen Versuchen wieder deutlich hervor. Hierbei muß jedoch — worauf auch Heimannsberg schon hinweist — in Betracht gezogen werden, daß die Qualifikation »leicht« oder »schwer« so gut wie ganz von dem Geschmack und der Willkür des Fabrikanten oder des Verkäufers abhängt. Die Bezeichnungen »Amarillo, Claro, Colorado« usw., die man in der Regel auf der Kiste findet, haben mit dem Nikotingehalt oder mit dem »Leicht-« oder »Schwer«sein der Zigarren nichts zu tun und beziehen sich allein auf die Farbe des Deckblattes[1]). Die Farbe des letzteren oder der Füllung, die Farbe der Asche usw. sind ebensowenig Fingerzeige für die Nikotinmenge, die der Raucher in sich aufnehmen wird. Die Farbe der Zigarre kann außerdem stark durch die Zusammensetzung der »Soße« beeinflußt werden, mit welcher der Zigarrentabak behandelt worden ist.

Nachdem sich somit in der ersten Serie gezeigt hatte, daß zwischen Nikotingehalt und dem »Leicht-« oder »Schwer«sein einer Zigarre kein Zusammenhang in dem Sinne besteht, daß eine leichte Zigarre wenig und eine schwere viel Nikotin enthält, mußte noch untersucht werden, ob vielleicht das Umgekehrte der Fall ist, daß nämlich in leichten Zigarren viel, in schweren weniger Nikotin vorkommt. Das Resultat der mehrfach zitierten Untersuchung Warburgs ließ solches vermuten. Daher wurde eine neue Serie von fünf Zigarrensorten untersucht[2]). Bei dieser Untersuchung wurde, um das Maximum von Nikotin im Rauch zu bekommen, von dem erwartet werden kann, daß es jemals beim gewöhnlichen Rauchen einer Zigarre in den Mund des Rauchers gelangt, 1. etwas schneller geraucht, d. h. die Zeit zwischen verschiedenen »Zügen« kürzer genommen; dadurch geht mehr Rauch in den »Hauptstrom« über; und 2. wurde die Zigarre stets soweit wie möglich aufgeraucht, weil sich ein großer Prozentsatz Nikotin in dem unverbrannten Rest der Zigarre anzuhäufen pflegt.

In dieser Serie wurde geraucht:

1. Eine als ziemlich schwer geltende 3 Cts.-Zigarre.

2. Eine Zigarre, die von einem Zigarrenhändler als die »leichteste« 4 Cts.-Zigarre seines Ladens verkauft wurde.

---

1) Wie ich von einigen Zigarrenfabrikanten vernahm.

2) Vielen Dank schulde ich Fräulein v. d. Made für ihre Hilfe bei der Durchführung dieser Versuchsreihe.

3. Eine Zigarre, die in demselben Laden als die »schwerste« 4 Cts.-Zigarre verkauft wurde (sehr dunkel aussehende Zigarre mit Brasildeckblatt, Marke Caballeros).

4. Eine Zigarrenmarke »Minimum nicotinum«. (Von dem Fabrikanten wurde mir mitgeteilt, daß diese Zigarren nicht einem bestimmten Denikotinisierungsprozeß unterworfen, sondern aus Tabak hergestellt werden, der als nikotinarm gilt.)

5. Dieselbe Zigarre wie unter 2. erwähnt, einige Wochen später in demselben Laden gekauft.

Da zur Zeit dieser Untersuchung kein frisches Nikotin von Merck erhältlich war, wurden allein die Verhältniswerte bestimmt, wobei für Zigarre 1 der willkürliche Wert 10 angenommen wurde. Später wurde Zigarre 1 mit der Lösung von frischem Nikotin (Merck) verglichen und die Nikotinwerte der anderen Zigarren hiernach berechnet. Es muß darauf hingewiesen werden, daß diese Nikotinzahlen nicht mit denjenigen der ersten Serie verglichen werden können, da die Zigarren in den beiden Reihen unter anderen Umständen untersucht sind. Die in dieser Reihe gefundenen Werte sind — wie schon erwähnt — Maxima und nähern sich auch mehr den von Warburg gefundenen Zahlen (vgl. Tabelle 1). Es wurde gefunden:

Tabelle 5.

Laufende Nummer der Zigarren	Verhältniszahl (Nr. 1—10)	Nikotingehalt des Rauches in Milligramm per 100 g Zigarren
1	10	250
2	17	425
3	14	310
4	10	250
5	15	375

Die Nummern 2 und 5, die die »leichtesten« Zigarren waren, hatten den höchsten Nikotinwert. Der Unterschied zwischen den zu verschiedenen Zeitpunkten von dieser Marke untersuchten Zigarren ist bedeutend. In beiden Fällen jedoch wurde ein höherer Wert als bei den anderen Zigarren gefunden. Warburg u. a. hatten auch schon einen ziemlich beträchtlichen Unterschied im Nikotingehalt des Rauches von Zigarren einer und derselben Marke gefunden. Die Brasilzigarre hat auch in dieser Serie einen ziemlich hohen Wert; die als ziemlich schwer angesehene Nr. 1 hat ungefähr denselben Nikotinwert wie Nr. 4, die Marke »Minimum nicotinum«. Diese letztere Zigarre hat also von den fünf hier untersuchten Zigarren tatsächlich mit Nr. 1 den geringsten Nikotingehalt in dem Rauch.

Sehr gut möglich ist es, daß in den Rauch einer »leichten« Zigarre deshalb zuweilen mehr Nikotin übergeht als in denjenigen einer schweren, weil eine leicht ziehende, trockene, leicht gerollte Zigarre wahrscheinlich als »leicht« angesehen wird und bei einer solchen Zigarre der Rauch schneller durch das unverbrannte Ende hindurchgesaugt wird; dort wird weniger Nikotin zurückgehalten, so daß mehr in den »Hauptstrom« übergehen kann.

Wenn diese Auffassung richtig ist, dann muß man erwarten, daß unter übrigens gleichen Umständen bei einer leichten Zigarre das Verhältnis zwischen der Nikotinmenge im Hauptstrom (Rauch, der dem Raucher in den Mund kommt) und in dem unverbrannten Rest der Zigarre ein anderes ist, als bei einer schweren Zigarre, und zwar in dem Sinne, daß bei einer leichten Zigarre auch relativ mehr Nikotin in dem Hauptstrom als in dem unverbrannten Rest gefunden wird und bei der schweren Zigarre relativ weniger. Daß dies tatsächlich der Fall sein kann, möge aus einigen aus Warburgs Dissertation entnommenen Zahlen hervorgehen, die in Tabelle 6 zusammengestellt sind.

Tabelle 6 (bearbeitet nach Daten von Warburg).

	Gewicht von 4 Zigarren in Gramm	Gewicht der »Stummel« in Gramm	Nikotin im Hauptstrom[1]	Nikotin in den »Stummeln«[1]
Schwere Zigarren	22,32	3	3,35	4,5
Leichte Zigarren	20,67	2,9	11,75	4,2

Von beiden Zigarrensorten war ungefähr gleich viel verraucht worden; das Gewicht der »Stummel« war ungefähr gleich, aber bei den schweren Zigarren war das Verhältnis zwischen der Nikotinmenge im Hauptstrom und im unverbrannten Rest wie 3,35 : 4,5 und bei den leichten wie 11,75 : 4,2. Auffallend ist hierbei sicher, daß, obwohl der Tabak der leichten Zigarren ungefähr zweimal soviel Nikotin enthielt als derjenige der schweren, doch in einem gleichen Quantum »Stummel« ein gleiches Nikotinquantum gefunden wurde. In dem unverbrannten Rest dieser schweren Zigarren war also verhältnismäßig mehr Nikotin festgehalten.

Indessen werden außer den hier genannten Faktoren auch wohl andere Momente eine Rolle spielen. So wies Lee[2]) nach, daß beim

1) Nikotinmenge, ausgedrückt in Kubikzentimeter n/10 NaOH.

2) a. a. O.

Rauchen derselben Menge Manilla- und Virginatabak (der erstere als Zigarre, der zweite als Zigarette) der Rauch des Manillatabaks, obwohl er weniger Nikotin enthielt, doch eine stärkere Blutdruckzunahme herbeiführte als der mehr Nikotin enthaltende Virginiatabak. Lee meint, daß hierbei vor allem der Umstand von Einfluß sei, daß eine Zigarette dünner als eine Zigarre ist, so daß beim Rauchen einer Zigarette mehr Nikotin verbrennt.

Daß das »Leicht-« oder »Schwer«sein einer Zigarre nicht von dem Nikotingehalt abhängt, braucht schließlich nicht wunderzunehmen; denn als Regel wird doch eine Zigarre als »schwer« betrachtet werden, wenn sie entweder unangenehm schmeckt oder, was wohl die Hauptsache ist, wenn sie bald unangenehme Empfindungen bei dem Raucher erregt. Und obwohl als feststehend angenommen werden darf, daß die schädliche Wirkung von Tabak auf den Organismus bei chronischem Gebrauch allein, oder wenigstens fast allein durch das Nikotin verursacht wird, so ist damit noch nicht gesagt, daß der Geschmack und die unangenehmen Empfindungen auch allein vom Nikotin abhängig sind.

Im Zigarrenrauch kommen nämlich außer Pflanzenbasen noch eine große Anzahl anderer Stoffe vor, ätherische Öle, teerartige Produkte, obendrein Stoffe, mit welchen der Tabak in Form einer Soße behandelt wurde[1]), und sehr sicher werden diese Stoffe — in Mengen, die weit unterhalb derjenigen Quantitäten liegen, mit welchen sich physiologisch eine Wirkung im Tierexperiment nachweisen läßt — unangenehme Empfindungen bei dem Raucher (Übelkeit, Kopfschmerz) hervorrufen können, die ihn dazu führen, die Zigarre als schwer zu bezeichnen. Es sei hier überdies nochmals daran erinnert, daß die Benennung »schwer« oder »leicht« von der Auffassung des Verkäufers oder Rauchers abhängig und kein feststehender Begriff ist. Seitdem ich meine Aufmerksamkeit mehr auf diesen Punkt gelenkt habe, ist mir aufgefallen, wie sehr die Ansicht verschiedener Raucher über die »Schwere« einer und derselben Zigarre voneinander abweichen kann. So habe ich z. B. verschiedenen Rauchern Zigarren der gleichen Sorte angeboten, um darauf ihre Meinung zu erfragen, ob sie die Zigarre als »leicht« oder als »schwer« beurteilten. Dabei passierte es, daß der eine Raucher die Zigarre sehr »leicht« nannte, während

1) Eine solche Soße kann nach Pawinski (Zeitschr. f. innere Med. Bd. 80, S. 284, 1914) Salpeter, Salmiak usw. enthalten und zuweilen die wunderlichsten Stoffe: Genever, Honig, sogar Urin. Ein Zigarrenfabrikant teilte mir mit, daß in Holland in der Regel die besseren Zigarrensorten nicht mit einer Soße behandelt werden.

ein anderer äußerte, daß die Zigarre sehr gut schmecke, aber daß es schade wäre, daß sie so schwer sei; denn nach dem Rauchen einer Zigarre dieser Sorte bekomme er deutliches Herzklopfen. Diese Zigarre war als »leicht« verkauft worden. Ein anderes Mal sah ich dieselbe Zigarrensorte (dieselbe Marke, dieselbe »Farbe«, dieselbe Verpackung), die immer leicht gewesen war, plötzlich »schwer« werden. Später sahen Zigarren derselben Sorte dunkler aus und hatten einen unangenehmen Beigeschmack bekommen.

Ferner sei noch bemerkt, daß billige Zigarren meistens als schwer angesehen werden, d. h. sie erwecken bald unangenehme Empfindungen beim Raucher, und es ist nicht anzunehmen, daß diese billigen Zigarren alle einen hohen Nikotingehalt haben. Es ist also sehr wahrscheinlich, daß der Raucher sich bei dem Urteil, ob eine Zigarre »leicht« oder »schwer« ist, vor allem von der Menge und der Art der im Rauch vorhandenen aromatischen und anderen Produkte leiten läßt, und daß man Unterschiede im Nikotingehalt (die für den Schädlichkeitsgrad der Zigarre bei chronischem Gebrauch entscheidend sind) nicht »schmeckt«, obwohl der Nikotingehalt im Rauch natürlich auch eine Rolle bei den akuten Vergiftungserscheinungen spielt (vgl. Lehmann[1])).

Schließlich wird, abgesehen von »Leicht-« oder »Schwer«sein und von dem Nikotingehalt der Zigarre in jedem besonderen Fall von großem Einfluß auch die Weise sein, in welcher die Zigarre geraucht wird. Sicher ist es, daß sich ein ansehnlicher Teil des Nikotins in dem unverbrannten Rest der Zigarre anhäuft, so daß das Rauchen dieses letzteren Teiles relativ viel schädlicher ist, als dasjenige des vorderen Teiles. Dies läßt sich ebenfalls mit einigen Ziffern aus Warburgs Tabellen nachweisen. Wurden nämlich beim Rauchen von 20,95 bzw. 20,53 g einer und derselben Zigarrensorte in dem einen Fall 1,4 g und in dem anderen Falle 4,85 g als Rest gelassen, dann hatte dies zur Folge, daß in dem ersten Fall in dem Rauche des Hauptstromes die Nikotinmenge 13,12 gefunden wurde und in dem zweiten 6,75. Durch das Mehrrauchen von 3,3 g Zigarre wurde also die Nikotinmenge, welche in den Rauch überging, verdoppelt.

Da also der unverbrannte Rest der Zigarre einen sehr hohen Nikotingehalt haben muß, ist es kein Wunder, daß das Kauen auf einem feuchten Zigarrenende seitens sog. »Naßraucher« (den Gegensatz bilden die »Trockenraucher«) als besonders schädlich angesehen wird.

1) K. L. Lehmann, Chemische und toxikologische Studien über Tabak, Tabakrauch und das Tabakrauchen. Arch. f. Hygiene Nr. 68, S. 319, 1909.

Aus dem Obenstehenden hat sich also gezeigt, daß der Grad der Schädlichkeit einer Zigarre nicht durch die Bestimmung des Nikotingehaltes des Tabaks beurteilt werden kann, und daß ebensowenig das Kaufen »leichter« Zigarren eine geringe Schädlichkeit verbürgt. Auch eine chemische Bestimmung des Nikotingehaltes des Rauches wird in vielen Fällen kein gutes Resultat geben. Nur unter Inachtnahme aller von Lehmann und seinen Schülern angegebenen Kautelen wird eine chemische Bestimmung richtige oder nahezu richtige Werte geben. Die sicherste und einfachste Weise, einen Maßstab für die Schädlichkeit einer bestimmten Zigarrensorte zu erhalten, besteht vorläufig darin, daß man die Menge der im Rauch vorhandenen blutdrucksteigernden Basen bestimmt[1]). Die beste Methode würde natürlich darin bestehen, daß die von einer Zigarre verursachte Blutdruckzunahme bei einer nicht an Nikotin gewöhnten erwachsenen Person bestimmt wird. Lee[2]) hat auf eine ähnliche Weise eine Untersuchung über den Einfluß des Rauchens von Manillazigarren auf den Blutdruck von Rauchern und Nichtrauchern angestellt, wobei sich ergab, daß bei den letzteren ein starkes Steigen des Blutdrucks mit folgender Senkung (Kollaps!) auftrat, während bei an Nikotin gewöhnten Personen nur eine geringe Steigerung des Blutdrucks zu beobachten war. John hat, wie oben erwähnt, durch diese Blutdruckmethode bei Rauchern den Unterschied in der Wirkung zwischen nikotinarmen Zigarren, »mittelschweren« Zigarren und Zigaretten bestimmt.

Für den praktischen Gebrauch ist diese letzte Methode natürlich nicht geeignet, und so bleibt vorläufig als die geeignetste das Blutdruckexperiment an der dekapitierten Katze (nach Atropininjektion) übrig. Diese letztere hat außerdem gegenüber anderen physiologischen Methoden noch den Vorteil, daß die verschiedenen Zigarren in derselben Weise geraucht werden (eine Versuchsperson bekommt gar leicht von einer gut schmeckenden Zigarre mehr Rauch in den Mund als von einer schlecht schmeckenden) und daß als Kriterium für die Stärke der Nikotinwirkung eine Eigenschaft dieser Base gewählt ist, welche für den Grad der Giftigkeit für den Menschen bei chronischem Gebrauch sicher eine der wichtigsten, wenn nicht gar die wichtigste ist. Ob allerdings die Wirkung auf den Blutdruck bei allen in dem Rauch vorhandenen Nikotinderivaten immer der Herzwirkung völlig parallel geht, ist nicht bekannt. Es gibt Stoffe (u. a. Kollidin), die

1) Wenigstens wenn man annimmt (was die meisten Untersucher tun) daß Schädlichkeit bei chronischem Gebrauch und Nikotingehalt — hier durch die Wirkung auf den Blutdruck bestimmt — parallel laufen.

2) a. a. O.

zwar die Vaguswirkung haben, aber die blutdrucksteigernde Wirkung nicht oder nur in geringerem Maße besitzen. Zwar kommt Kollidin im Zigarrenrauch in zu geringer Menge vor, um Einfluß auszuüben; aber es besteht die Möglichkeit, daß andere Stoffe denselben Unterschied in der Wirkung haben können. Um jedoch diese Erscheinung zeigen zu können (quantitativer Unterschied in der Wirkung auf Blutdruck und Vagus), würde das Nikotin in sehr hohem Grade zersetzt werden müssen. Aus der Untersuchung von Moore und Row[1]) hat sich nämlich ergeben, daß im Nikotin beide Wirkungen von dem Vorhandensein des zweiten Pyrrolkernes abhängig sind und es ist wahrscheinlich, daß, um eine Trennung der Vaguswirkung und der blutdrucksteigernden Wirkung zu erzielen, der Pyrrolkern im Nikotin zerstört werden müßte, was mit einer Veränderung in dem säurebindenden Vermögen verknüpft sein würde. Da nun Warburg, der gerade das säurebindende Vermögen als entscheidendes Moment wählte, etwa 90 % des in der Zigarre vorhandenen Nikotins wiederfand, so ist es sehr unwahrscheinlich, daß eine Spaltung des Pyrrolkernes in größerem Umfange bei der Verbrennung von Tabak statt hat, und hiermit ist zugleich unwahrscheinlich, daß eine Divergenz in Vaguswirkung und blutdruckerhöhender Wirkung bei im Zigarrenrauche vorkommenden Basen in irgendwie nennenswertem Grade vorkommen kann. Auch auf Grund dieser Erwägungen kam also die Blutdruckmethode als die geeignetste betrachtet werden.

Nunmehr bleibt noch die Besprechung der Frage übrig, ob der Nikotingehalt (bzw. Gehalt an Blutdruckerhöhung bewirkendem Stoff) des Rauches für den Schädlichkeitsgrad der Zigarre allein entscheidend ist, mit anderen Worten, ob das Nikotin der einzige giftige Bestandteil von Zigarrenrauch ist. Die meisten Untersucher (Lee, Kißling, Kunkel, Kionka u. a.) stehen auf dem Standpunkt, daß dies tatsächlich der Fall ist, und daß die anderen giftigen Bestandteile des Rauches, CO, CO_2, HCN, H_2S, verschiedene organische Fettsäuren, NH_3, Pyridinbasen, Pyrrolidin, Kollidin usw., in zu geringer Menge vorhanden oder zu flüchtig sind, um an der chronischen Nikotinvergiftung mitwirken zu können.

Eine Anzahl Untersucher haben im Tabak außer Nikotin noch andere giftige Produkte nachgewiesen.

So wiesen Clerc und Pezzi[2]) nach, daß Kollidin das isolierte Froschherz zum Stillstand bringt. Dasselbe Resultat konnten sie da-

1) Journ. of phys. Vol. 22, S. 273, 1898.

2) Soc. d. Biol. Bd. 76, S. 58, 1914.

durch erreichen, daß sie der Durchströmungsflüssigkeit des Herzens Produkte hinzusetzten, die bei dem Rauchen getrockneter Eichenblätter entstehen. Zulinski und Zebrowski[1]) konnten nachweisen, daß Kaninchen und Frösche sterben, wenn sie längere Zeit unter der Wirkung von Tabakrauch stehen, der erst durch eine saure Lösung gesaugt war, also seine Basen abgegeben hatte. Indessen kommen — wie erwähnt — die giftigen Bestandteile, die also sogar in dem Rauche nikotinfreier Blätter vorhanden sind, in dem normalen Tabakrauch in so geringen Mengen vor, daß fast alle Untersucher auf dem Standpunkt stehen, daß Nikotin der einzig giftige Bestandteil des Rauches ist, der praktisch in Betracht kommt. Nur Favanger[2]) äußert die Meinung, daß außer Nikotin auch Tabakharz, das in ziemlich großen Mengen im Tabak vorkommt und auch als solches oder gespalten in den Rauch übergeht, einen schädlichen Einfluß ausüben kann. Zu dieser Ansicht gelangte er, weil Zigarren mit einem relativ niedrigen Nikotin-, aber hohen Harzgehalt eine stark giftige Wirkung auf die von ihm untersuchten Personen ausübten. Oben ist bereits auseinandergesetzt, daß eine Anzahl anderer Erklärungen für den Umstand, daß nikotinarme Zigarren einen stark giftigen Rauch liefern können, möglich ist. Favanger konnte in seinen Versuchen durch monatelang fortgesetzte Injektionen von Tabakharz bei Tieren keine schädliche Wirkung nachweisen, aber doch bleibt er bei der Möglichkeit, daß das Tabakharz eine Rolle spielt.

Es ist also wohl sehr wahrscheinlich, daß Nikotin bei weitem der schädlichste Bestandteil von Tabakrauch ist und daß die Vergiftungserscheinungen, die nach übermäßigem Rauchen auftreten (abgesehen von dem großen Unterschied in der Empfindlichkeit bei verschiedenen Individuen), von der Nikotinmenge, die in den Rauch übergeht, abhängig sind. Namentlich die Herzerscheinungen werden der Wirkung des Nikotins zugeschrieben werden müssen. Außerdem hat sich aus den Untersuchungen der letzten Zeit — besonders aus den Statistiken Pawinskis — gezeigt, daß übermäßiger Tabakgebrauch eine Rolle bei dem Entstehen der Arteriosklerose spielen kann[3]). Durch Tierversuche hatten verschiedene Untersucher dies bereits nachzuweisen versucht; Pawinskis Statistik scheint beweiskräftiger als diese Tierexperimente zu sein. Und wenn es auch nicht

1) S. bei Pawinski, a. a. O.

2) Wiener klin. Wochenschr. Nr. 17, S. 497, 1914.

3) Auch Erb weist auf den Zusammenhang zwischen Tabakrauchen und Arteriosklerose hin. (Klinische Beiträge zur Pathologie des intermittierenden Hinkens. Münch. med. Wochenschr. 1910, S. 1104 und 1911, S. 2486.)

völlig sicher ist, daß nicht auch noch andere Produkte aus dem Rauch für das Entstehen von Arteriosklerose verantwortlich gemacht werden können, so ist es doch sehr sicher, daß auch in dieser Hinsicht das Nikotin, sei es durch direkte giftige Wirkung, sei es indirekt durch die hervorgerufenen Blutdruckerhöhungen, als der hauptsächlichste giftige Bestandteil betrachtet werden muß.

Als Resultat obenstehender Betrachtungen können die folgenden Schlußfolgerungen aufgestellt werden:

1. Nikotin ist praktisch der einzige Bestandteil im Tabakrauch, der Blutdrucksteigerung bewirkt.

2. Weder das »Leicht-« oder »Schwer«sein einer Zigarre noch die Farbe (Amarillo, Claro, Colorado usw.), noch auch der Nikotingehalt des Tabaks sind für die Nikotinmenge, die in den Rauch übergeht, entscheidend.

3. Der Grad der Schädlichkeit (soweit diese einer blutdrucksteigernden Wirkung parallel geht) einer bestimmten Zigarrensorte kann somit nur durch direkte Bestimmung des Nikotingehaltes im Rauch beurteilt werden. Hierzu sind die gebräuchlichen chemischen Methoden weniger geeignet als die physiologische, wenn auch die sorgfältigen chemischen Bestimmungen von Lehmann und seinen Schülern prinzipiell zu den gleichen Schlußfolgerungen geführt haben.

4. Da die beste physiologische Methode (Bestimmung der Blutdrucksteigerung bei nicht an Nikotin gewöhnten Menschen) praktisch nicht brauchbar ist, muß vorläufig als die geeignetste Methode das Bestimmen der blutdrucksteigernden Wirkung der Rauchprodukte in essigsaurer Lösung bei der dekapitierten Katze nach Atropininjektion angesehen werden.

5. Bei einer in derartiger Weise ausgeführten Untersuchung wurde festgestellt, daß zuweilen im Rauch leichter Zigarren mehr blutdrucksteigernde Basen vorkommen als in demjenigen schwerer Zigarren. In schweren Brasilzigarren wurde ein hoher und in »Minimum nicotinum« ein niedriger »Nikotingehalt« gefunden.

6. In dem Rauch »gesundheitsunschädlicher« Wendtscher Patentzigarren wurde ein ebenso hoher »Nikotingehalt« gefunden wie bei gewöhnlichen mittelschweren Zigarren.

XVI.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Zürich.

Beiträge zur experimentellen Pathologie der Lungenzirkulation.

Von

M. Cloetta und **C. Stäubli**[1]).

(Mit 3 Kurven.)

Nachdem durch die von E. Anderes und M. Cloetta[2]) ausgearbeitete Methode die Möglichkeit gegeben war, bei natürlicher Lage der Organe und verhältnismäßig normalem Funktionsablauf gleichzeitig den Druck in der Carotis, den Druck in der Pulmonalis, das Volumen der Lunge und den Trachealdruck (das negative Bild für die Sauerstoffresorption in den Lungen) graphisch aufzuzeichnen, so ergab sich als nächstliegende Folgerung, mit Hilfe dieser Methode die Wechselbeziehung zwischen Zirkulation und Atmung nach den verschiedensten Richtungen hin erneut zu untersuchen. Eine Reihe von experimentellen Beobachtungen haben die Autoren schon der Beschreibung der Methode angegliedert (a. a. O. S. 291 und 301) und damit neben der Beantwortung der gestellten Fragen auch die Brauchbarkeit und Empfindlichkeit der Methode an verschiedenen Beispielen beweisen können. In vorliegender Arbeit wurde zum Gegenstand der Untersuchung die Frage gemacht, welche Änderung eine Stauung im arteriellen System, die durch die Kompression der Aorta hervorgerufen wurde, in den erwähnten vier Funktionen nach sich ziehe, d. h. wie speziell der Lungenkreislauf sich bei einer solchen Störung verhalte.

---

1) Mein lieber Kollege Stäubli ist leider kurze Zeit nach Abschluß unserer gemeinsamen Versuche von einer tückischen Krankheit befallen worden, die zu bewältigen sein Körper nicht mehr imstande war. Das Fach der pathologischen Physiologie, für das er in Zürich habilitiert war, verliert damit einen seiner berufensten Interpreten.

2) Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 79, S. 291, 1916.

Die Versuche wurden ausschließlich an Katzen durchgeführt, welche zu diesem Zweck mit Paraldehyd narkotisiert und, wenn nötig, auch kuraresiert waren. Der Thorax wurde beidseitg durch Rippenresektionen eröffnet, die linke Lunge abgebunden und in die linke Arteria pulmonalis eine Kanüle eingebunden zum Zweck der Druckmessung. Die rechte Lunge wurde in den Glasplethysmographen eingeführt und die Luftverschiebung in demselben genau registriert. Auf diese Weise konnten jede Volumänderung der Lunge, sowie auch die Pulsationen ihres Gewebes fixiert werden. In die Trachea wurde eine doppelläufige Kanüle fest eingebunden. Durch das innere Rohr wurde der O_2 zugeleitet, das äußere stand mit einem geschlossenen Gefäß zur Absorption der CO_2 in Verbindung. Da das ganze innere Luftsystem der Lunge somit fest abgeschlossen war, so konnte ein konstantes Volumen der Lungen einerseits und der nötige Gaswechsel andererseits nur erhalten werden, wenn die O_2-Zufuhr genau in der Menge erfolgte, wie sie dem Verbrauch in den Alveolen entsprach. Dieser letztere richtete sich aber bei der absoluten Ruhigstellung der Lunge ausschließlich nach der Zirkulationsgröße. Es wurde so der Trachealdruck zum genauen Spiegelbild der Größe der Lungenzirkulation. Stieg die Durchblutung, so wurde mehr O_2 absorbiert als zugeführt wurde, der Trachealdruck sank, nahm die Durchströmung ab, so stieg infoge des verminderten O_2-Verbrauches der Trachealdruck. War die O_2-Menge richtig eingestellt und wurde nichts an der Zirkulation geändert, so verliefen die Linien des Trachealdruckes sowie die des Lungenplethysmogrammes, des Carotis- und Pulmonalisdruckes als einander parallele gerade Linien, wie dies z. B. der Anfang der Kurve 1 zeigt. Die geringste Änderung in der O_2-Zufuhr oder in der Lungenzirkulation bringt sofort gewaltige Störungen, so daß man das ganze System als äußerst reaktionsfähig bezeichnen darf. In bezug auf die experimentellen Einzelheiten verweisen wir auf die zitierte Arbeit. Mit Rücksicht auf die zwischen den Venae bronchiales und den Venae pulmonales bestehenden Anastomosen mußte mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß sich die Stauung nicht nur rückläufig über den linken Ventrikel und linken Vorhof auf die Lungengefäße fortpflanze, sondern daß auch die von der Aorta abgehenden Arteriae bronchiales ihre Stauung auf die Venae pulmonales übertragen könnten. Es wären in diesem letzteren Falle großer und kleiner Kreislauf nicht reinlich voneinander geschieden gewesen. Um dieser Eventualität Rechnung zu tragen und ihren Einfluß festzustellen, wurde in den einen Versuchen die Kompression der Aorta oberhalb des Abganges der Arteriae bronchiales durchgeführt, das andere Mal unterhalb, d. h.

das eine Mal gleich nach Abgang der linken Arteria subclavia, das andere Mal direkt vor dem Durchtritt der Aorta durch das Diaphragma. Es sei schon hier erwähnt, daß ein Unterschied im Kurvenbild nicht zu konstatieren war, daß funktionell also jedenfalls den erwähnten Anastomosen nur eine geringe Bedeutung zukommt, und daß somit die hervorgerufene Stauung im wesentlichen nur rückläufig über das linke Herz zur Wirkung kommt. Vor der genauen Einstellung des O_2-Verbrauches und dem Beginn der Kurvenschreibung wurde an den betreffenden Kompressionsstellen ein dicker Faden um die Aorta gelegt und mit einem Péan gefaßt. War der Zufluß des Sauerstoffs so reguliert, daß die Kurven des Lungenplethysmogramms und des Trachealdruckes horizontal verliefen, was bewies, daß die Sauerstoffzufuhr bei absolut geschlossenem Luftsystem genau der Sauerstoffresorption in den Lungen entsprach, dann wurde durch Drehen des Péans die Schlinge um die Aorta so lange verengert, bis ein deutlicher Anstieg des Carotisdruckes als Zeichen der Stauung eintrat. Nach Feststellung der dadurch bedingten Veränderungen wurde dann rasch die Kompression wieder gelöst. Die Kompression wurde stets nur so weit getrieben, daß eine deutliche Stauung eintrat, aber nicht die Zirkulation komplett unterbrochen wurde. Wir erreichten auf diese Weise Verhältnisse, wie sie der pathologischen Hochdruckstauung beim Menschen ungefähr entsprechen. Vergleichsweise wurden an Stelle der Kompression auch 10—20 ccm Ringerlösung intravenös ziemlich rasch eingespritzt, um so auf anderem Wege eine plötzliche Überfüllung des Gefäßsystems herbeizuführen. Die Zeitschreibung auf den Kurven war auf ganze Sekunden eingestellt.

Nach diesen Vorbemerkungen möchten wir gleich auf die Analysierung der erhaltenen Resultate eingehen, die ihrerseits in schöner Weise die Empfindlichkeit und den Wert der in Anwendung gebrachten Methode illustrieren und zeigen, wie jede Änderung im Blutgehalt der Lunge und im Sauerstoffdruck der Alveolarluft aufs schärfste registriert wird.

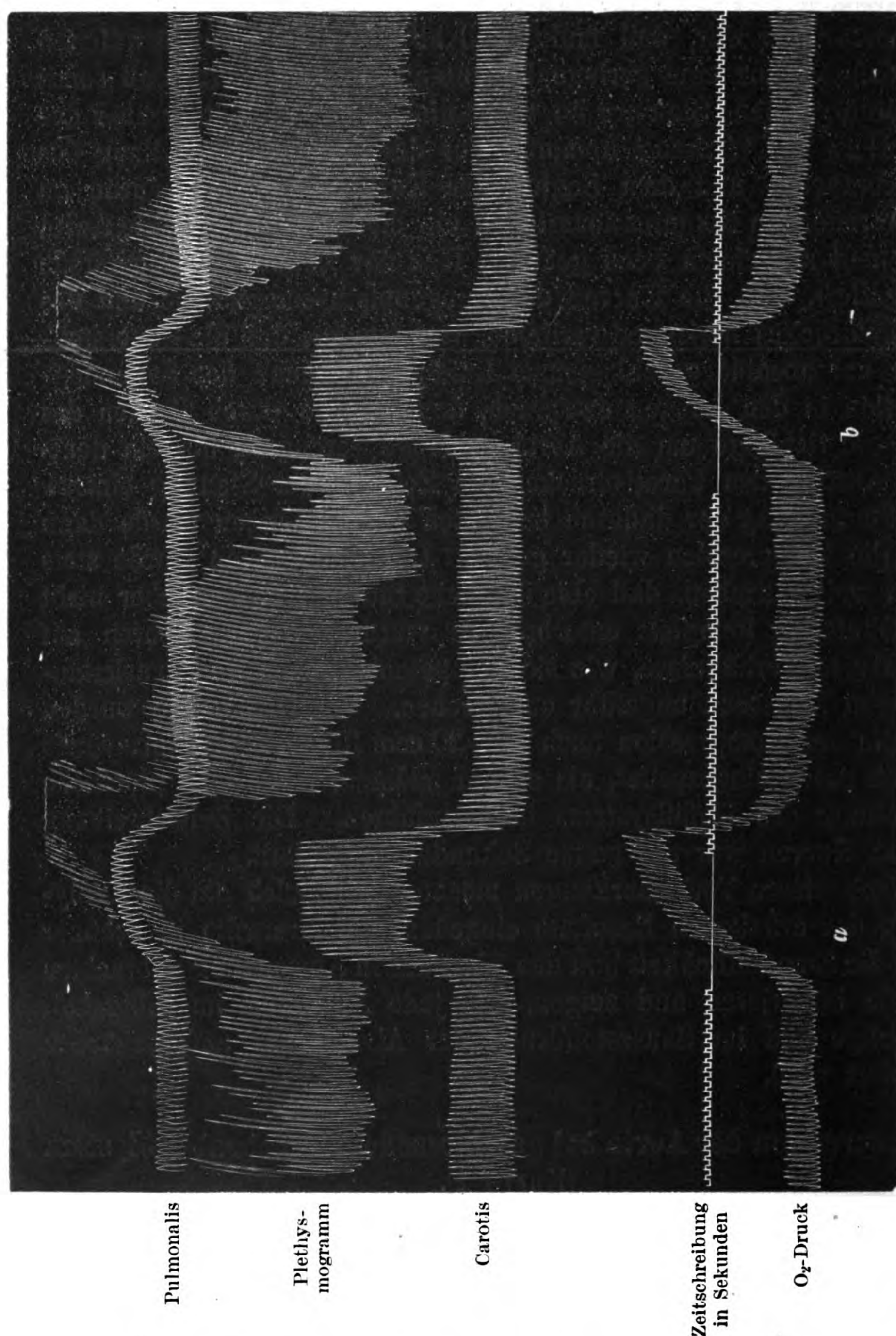
1. Kompression der Aorta bei geschlossenem Tracheal-O_2-System (Kurve 1).

Es ergeben sich aus den genannten, der Messung unterzogenen Größen folgende Veränderungen:

a) Carotisdruck.

Nach der Kompression der Aorta steigt der Carotisdruck rasch bis zu einem der Stenose entsprechenden Grade in die Höhe und

bleibt nachher ziemlich unverändert bestehen. Das linke Herz erreicht also sehr rasch seine absolute Kontraktionskraft und behält



Kurve 1. Bei geschlossenem Trachealsystem wird die Aorta verengt und zwar bei *a* unterhalb des Abgangs der Arteriae bronchiales, bei *b* oberhalb des Abgangs. Die Unterbrechung der Zeitschreibung gibt die Dauer der Aortenstenosierung an.

sie ungeschmälert bei. Die Kurve ist ein schönes Beispiel dafür, wie das linke Herz bei Vermehrung des Widerstandes prompt seine

Reservekräfte heranzieht um der Mehranforderung gerecht zu werden. Entsprechend dem höheren absoluten Blutdruck werden die Pulsausschläge bei der Stauung größer, obschon das Schlagvolumen, wie wir annehmen müssen, absolut geringer ist.

Eine weitere Beobachtung, die sich bei allen Versuchen zeigte, war die, daß die Pulsamplitude während der Dauer der Kompression allmählich größer wurde, hauptsächlich verursacht durch ein langsames Sinken des diastolischen Druckes, bei gleichbleibendem systolischen Druck. Eine Erklärung würde das Sinken des diastolischen Druckes in einer reativen Schlußunfähigkeit der Aortenklappe oder dann in einer Erleichterung des peripheren Blutabflusses finden. Wegen des Gleichbleibens des systolischen und allmählich zunehmenden Sinkens des diastolischen Druckes gehen wir wohl nicht fehl, wenn wir die Erscheinung erklären mit dem Bestreben des Organismus, durch regulatorische Erweiterung der präkapillaren Arterien der Oberextremitäten und des Kopfes den Blutabfluß zu erleichtern.

Nach Lösung der Kompression fällt der Druck sofort wieder auf die Norm ab, und auch die Pulsationen gehen auf die ursprüngliche Größe zurück. Das linke Herz schlägt ohne die geringsten Anzeichen einer erlittenen Schädigung oder Ermüdung in derselben Art, wie vor der Kompression, weiter.

b) Pulmonalisdruck.

Infolge der Kompression der Aorta steigt auch der Pulmonalisdruck, aber wegen der nur allmählich zunehmenden Stauung in den Lungengefäßen nicht so plötzlich wie in der Aorta und infolge der leichten Dehnbarkeit der Lungengefäße in bedeutend geringerem absoluten Ausmaß. Dabei ist es notwendig, den Leser daran zu erinnern, daß in allen unseren Kurven der Druck in der Aorta durch ein Quecksilber-, der Druck in der Pulmonalis durch ein Wassermanometer registriert worden ist. Dementsprechend wäre der Druck in der Pulmonalis graphisch entsprechend zu reduzieren. Es würde sich dann sehr deutlich zeigen, wie gering die Drucksteigerung der Pulmonalis ist im Vergleich zur Carotis. Diese Differenz ist sowohl der Schwäche des rechten Ventrikels, als der Dehnbarkeit der Lungengefäße zuzuschreiben. Wie der Anstieg, so erfolgte auch die Druckabnahme nach Lösung der Kompression langsamer als in der Carotis, weil die Aufhebung der Stauung sich hier nicht so unmittelbar geltend machen kann. Ein weiterer Unterschied, der sich besonders nach länger dauernder Kompression (s. Kurve 2) geltend macht, zeigt sich darin, daß bei langsam steigendem absoluten Druck die Puls-

amplitude der Pulsmonalis kleiner wird, während, wie wir sahen, die der Carotis zunimmt. Diese Beobachtung ist damit zu erklären, daß im Gegensatz zum linken Herzen die Reservekraft des rechten wesentlich geringer ist, weshalb das rechte Herz proportional gegenüber dem erhöhten entgegenstehenden Blutdruck ein zunehmend geringeres Schlagvolumen auswirft.

c) Sauerstoffdruck in der Trachea.

Mit dem Ansteigen des Pulmonalisdruckes sehen wir auch einen kontinuierlichen Anstieg des Trachealdruckes mit relativ raschem Abfall nach Lösung der Kompression. Dieser starken Drucksteigerung liegen wohl zwei ursächliche Momente zugrunde: erstens einmal, und das ist wohl das Hauptmoment, wird infolge der Blutstauung in den Lungen die Sauerstoffresorption herabgesetzt. Da nun die O_2-Zufuhr, wie oben erwähnt, genau auf den normalen Bedarf eingestellt war, mußte bei Abnahme der Resorption und gleichbleibender Zufuhr sofort ein entsprechender Druckanstieg in der Trachealkanüle erfolgen. Zweitens kommt aber in Betracht, daß durch die Stauung in den Lungengefäßen eine Verkleinerung der Alveolarlumina eintritt. Dadurch wird das dort vorhandene Gas unter erhöhten Druck gesetzt, wodurch ebenfalls der Trachealdruck steigen muß. Schon die Tatsache, daß synchron mit der Pulsation in der Arteria pulmonalis auch die O_2-Druckkurve in der Trachea sehr deutliche, pulsierende Druckschwankungen zeigt, beweist, daß schon bei der normalen systolischen Druckerhöhung in den Lungengefäßen eine Verkleinerung der Alveolarräume eintritt. Für diese physiologisch interessante Tatsache geben unsere Kurven eine recht anschauliche Demonstratio ad oculos.

d) Plethysmogramm.

Auch diese Kurve zeigt bei Kompression der Aorta einen intensiven Anstieg, der oft die Exkursionsfähigkeit des Schreibhebels überstieg, wie in Kurve 1, weshalb oben eine gerade Linie. Der Vergrößerung des Lungenvolumens liegen sicher zwei Ursachen zugrunde. Schon Romanoff[1]) hat bei seinen Versuchen an ausgeschnittenen Lungen gezeigt, daß bei Druckzunahme im Pulmonalkreislauf das Volumen der Lungen zunimmt, wenn kein Gegendruck besteht, daß dagegen bei Behinderung der Ausdehnung der Lungen durch Gegendruck das Alveolarlumen verkleinert wird. In unserem

1) Romanoff, Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 64, S. 183.

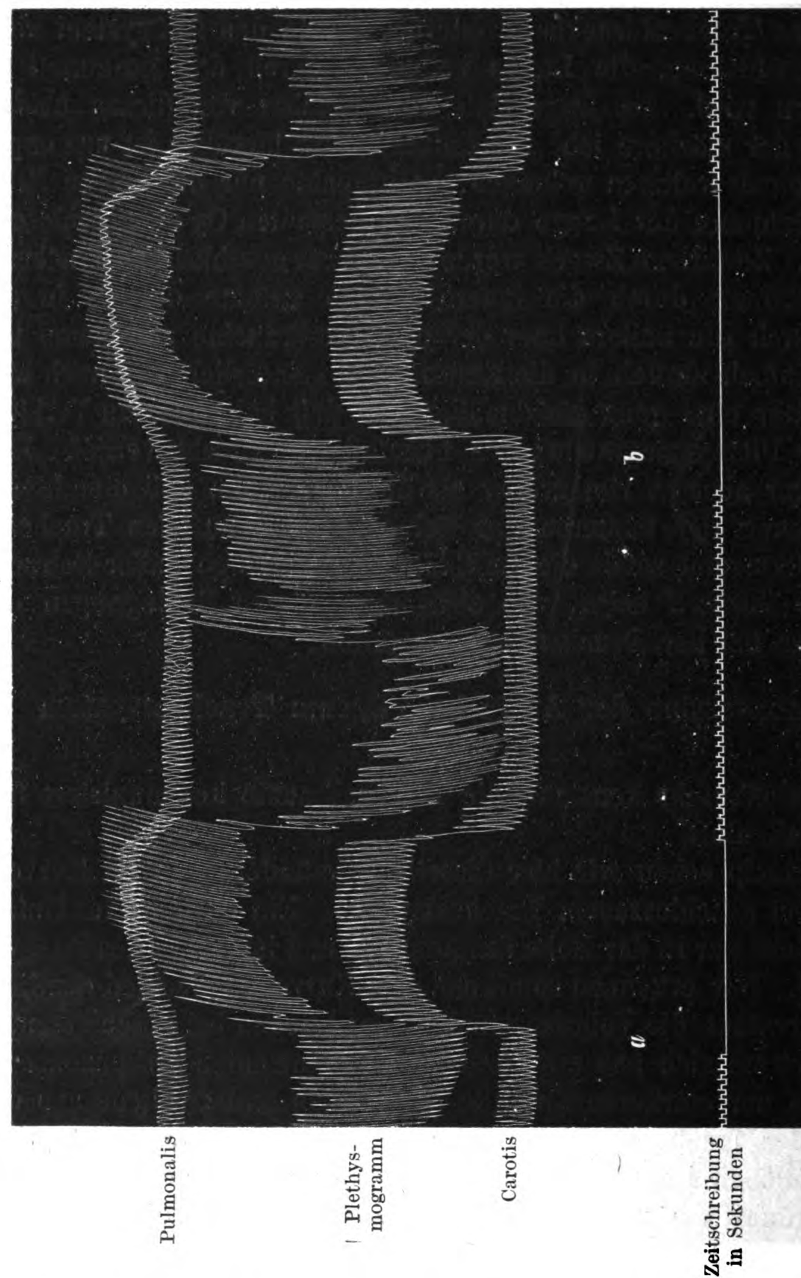
Falle konnte sich die Lunge im Plethysmographen frei ausdehnen; eine vermehrte Blutfülle derselben mußte also zu einer Volumvergrößerung des Organs führen. Ein zweites ursächliches Moment zur Ausdehnung der Lunge liegt in dem vorausgehend besprochenen Steigen des Trachealdruckes, wodurch, da ja das Luftsystem vollständig geschlossen, die Lunge sekundär durch den gestauten O_2 aufgetrieben wird. Es fragt sich nur, welcher von diesen beiden Einflüssen der stärkere ist. Die Entscheidung hierüber ist uns experimentell ohne weiteres gelungen, es brauchte nur die zweite Möglichkeit: Dehnung der Lunge durch den gestauten O_2 ausgeschlossen zu werden. Zu diesem Zweck wurde das vorher geschlossene Trachealsystem geöffnet; durch die innere Kanüle strömte der O_2 in die Lunge, durch die äußere kam der nicht verbrauchte zusammen mit der CO_2 einfach zurück in die Atmosphäre. Natürlich war auch hier die O_2-Zufuhr eine ganz gleichmäßige, so daß bei normalen Verhältnissen die Plethysmogrammkurve ebenfalls wagerecht verlief. Das Angebot war aber so viel größer als die Resorption, daß eine kleine Einschränkung der letzteren gar keinen Einfluß auf den Trachealdruck ausübte und somit die Luftblähung der Lunge außer Betracht kam. Die Kurve 2 zeigt, wie sich unter diesen Bedingungen die Verhältnisse bei der Druckstauung gestalten:

2. Kompression der Aorta bei offenem Trachealsystem (Kurve 2).

Sauerstoffzufuhr konstant, die Trachealkanüle kommuniziert frei mit der Außenluft.

Im Prinzip sehen wir hier dieselben Veränderungen im Kurvenbild wie bei geschlossenem Trachealsystem. Ein auffallender Unterschied besteht nur in der Höhe des Anstiegs und im Abfall des Plethysmogramms. Wir erkennen somit aus dem Kurvenunterschied deutlich, daß, wie erwähnt, die Volumenzunahme der Lungen bei geschlossenem Trachealsystem sich aus zwei ursächlichen Momenten zusammensetzt, erstens aus der stärkeren Blutfülle des Organs und zweitens aus der Zunahme des Trachealdruckes infolge der verminderten O_2-Resorption. Bei dem offenen Luftsystem ist die Größenzunahme der Lunge ausschließlich auf die Blutstauung zurückzuführen. Da diese Größenzunahme immerhin eine beträchtliche ist, so wird bei geschlossenem Thorax, wo die Lunge sich nicht beliebig ausdehnen kann, eine Verkleinerung des Alveolarraumes eintreten müssen. Ein weiterer Unterschied zwischen dem Plethysmogramm bei geschlossenem und demjenigen bei offenem Trachealsystem zeigt sich darin, daß nach

Aufhebung der Kompression der Aorta im ersteren Falle das Plethysmogramm langsam, im letzteren Falle außerordentlich rasch fiel. Das ist leicht verständlich. Im ersteren Fall muß erst die aufgestaute

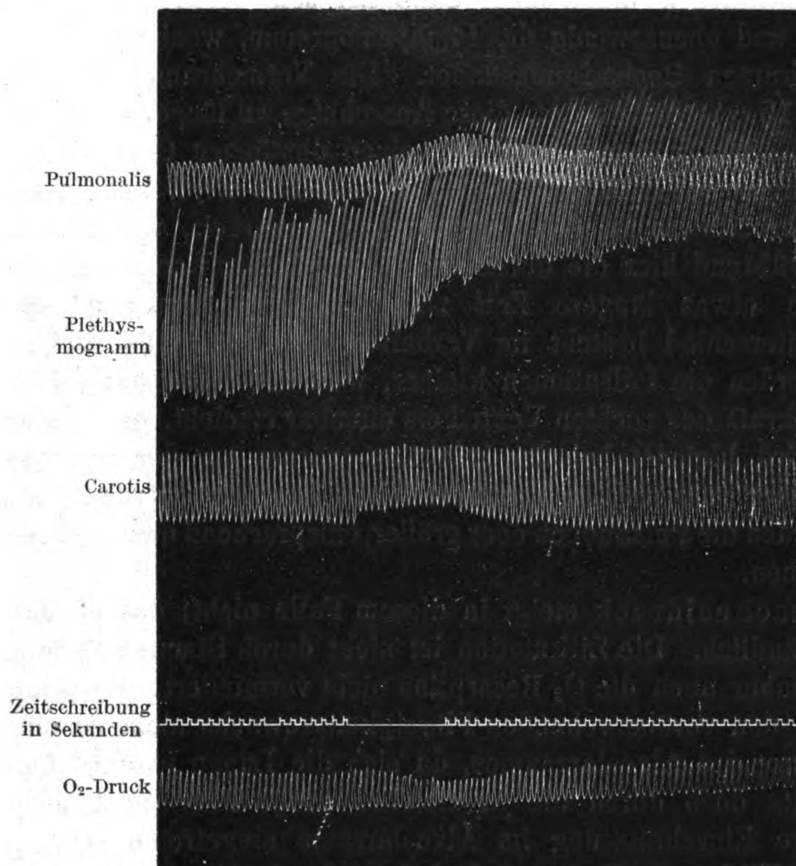


Kurve 2. Bei offenem Trachealsystem wird die Aorta verengt und zwar bei *a* unterhalb des Abgangs der Arteriae bronchiales, bei *b* oberhalb des Abgangs. Die Unterbrechung der Zeitschreibung gibt die Dauer der Aortenstenosierung an.

Luft noch resorbiert werden durch das neue, einströmende Blut, im letzteren Falle muß ja nur die Blutmenge entfernt werden. Aus der Schnelligkeit des Abfallens des Plethysmogramms bei offenem Luft-

system können wir daher einen ungefähren Schluß ziehen auf die in der Lunge bei der Stauung zurückgehaltene Blutmenge. Es zeigt sich, daß das Herz unter entsprechender Vergrößerung des Schlagvolumens mit fünf bis sechs Kontraktionen das Plus der in der Lunge zurückgehaltenen Blutmenge nach der Aorta zu befördern vermag.

Zum Vergleich sei auch noch das Kurvenbild 3 angereiht, welches sich nach rascher Injektion von 15 ccm Ringerscher Flüssigkeit



Kurve 3. Während der Unterbrechung der Zeitschreibung wurden 15 ccm Ringerlösung intravenös injiziert.

in die Halsvene ergab. Wie zu erwarten und wie dies auch Anderes und Cloetta bereits beobachteten, steigt der Pulmonalisdruck an als Zeichen des vermehrten Füllungsdruckes im rechten Ventrikel. Die Folge ist eine größere Blutzufuhr zur Lunge, was sich im Steigen des Plethysmogramms äußert. Durch die rasch eintretende Erweiterung der Lungengefäße wird der Druckzuwachs ausgeglichen, der Pulmonalisdruck fällt wieder ab, während die Er-

höhung des Plethysmogramms noch bestehen bleibt. Der Carotisdruck steigt nur wenig an, da die Lunge zunächst einen Teil des Zuflusses magaziniert und auf diese Weise wie ein Windkessel ausgleichend wirkt. Diese Funktion der Lunge wird erleichtert dadurch, daß sie nicht in einem starren Raum eingeschlossen, sondern sich in dem künstlichen Pleuraraum ausdehnen kann, was sich eben äußert im Ansteigen des Plethysmogramms. Wie außerordentlich empfindlich die ganze Apparatur arbeitet, geht daraus hervor, daß der Pulmonalisdruck nicht mehr ganz auf sein vorheriges Niveau zurückgeht und ebensowenig das Plethysmogramm, wenigstens während der kurzen Beobachtungsdauer. Die Vermehrung der Blutmenge um 15 ccm hat genügt, diese Ausschläge zu länger dauernden zu machen. Wir konstatieren damit einen deutlichen Gegensatz zu den Wirkungen der Stauung. Sowie diese gelöst wird, kehren einfach die Verhältnisse zu den Ausgangswerten zurück, was ja auch natürlich, während hier die durch den Flüssigkeitszuwachs gestörten Verhältnisse etwas längere Zeit zum Ausgleich brauchen. Ein weiterer Unterschied besteht im Verhalten der Pulmonalis: Bei der Stauung werden die Pulsationen kleiner, weil der Widerstandsdruck die Reservekraft des rechten Ventrikels offenbar erreicht, das Schlagvolumen wird kleiner; bei der Injektion wächst nur der Füllungsdruck, welcher vom rechten Ventrikel leicht bewältigt werden kann; deshalb werden die Pulsationen eher größer, entsprechend dem größeren Schlagvolumen.

Der Trachealdruck steigt in diesem Falle nicht; das ist auch leicht verständlich. Die Zirkulation ist nicht durch Stauung verlangsamt und daher auch die O_2-Resorption nicht vermindert. Es kommt auch durch den vorübergehenden Flüssigkeitszuwachs nicht zu einer Verkleinerung des Alveolarraumes, da sich die Lunge ja ausdehnen kann. Sollte doch durch die ja ziemlich große Flüssigkeitsmenge eine geringe Einschränkung im Alveolarraum eingetreten sein, so wird diese Wirkung offenbar aufgehoben durch die größere Strömungsgeschwindigkeit des Blutes, entsprechend dem vermehrten Schlagvolumen des rechten Ventrikels, die zur vermehrten O_2-Resorption führt. Bei geringer Injektionsmenge (5 ccm) überwiegt sogar, wie Anderes und Cloetta gezeigt (a. a. O.), der letztere Einfluß: Der Trachealdruck fällt.

Diese Versuche haben erneut die Leistungsfähigkeit der Methode ergeben. Gerade die Möglichkeit, bald bei offenem, bald bei geschlossenem Trachealsystem die Verhältnisse prüfen und gegenseitig kontrollieren zu können, ist ein großer Vorteil dieser Versuchs-

anordnung. Allerdings ist ihre Technik nicht ganz leicht. Das einfachere Verfahren von E. Weber (Registrierung eines Lungenlappens, dessen Bronchus abgebunden ist) liefert leider keine brauchbaren Resultate.

Zusammenfassung.

Mittels der von uns benutzten Methodik lassen sich Änderungen in der Zirkulation und O_2-Aufnahme der Lunge genau verfolgen, registrieren und deuten.

Bei Stauung im großen Kreislauf kommt es zur Stauung in der Lunge, verbunden mit Volumvermehrung derselben und verminderter O_2-Aufnahme. Letztere Störung ist um so beträchtlicher, je weniger sich die Lunge ausdehnen kann, weil sich der Effekt der Stauung dann mehr in der Verkleinerung des Alveolarraumes äußert. Aufs deutlichste zeigt sich hierbei, wieviel schneller die Reservekraft des rechten Ventrikels ihre Grenze erreicht als die des linken.

Wird eine Vermehrung des Blutgehaltes der Lunge nur durch Flüssigkeitszuwachs mittels rascher intravenöser Injektion ohne gleichzeitige Stauung hervorgerufen, so kommt es auch zur Volumvermehrung der Lunge, aber nicht zur Behinderung der O_2-Aufnahme, weil die erhöhte Strömungsgeschwindigkeit des Blutes eine allfällige Verkleinerung des Alveolarraumes kompensiert.

XVII.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Zürich.

Eine Methode zur Bestimmung von Brom.

Von

F. Wünsche.

(Mit 1 Abbildung.)

Immer wieder taucht für den Pharmakologen gelegentlich die Forderung auf, ganz kleine Brommengen in tierischen Geweben, d. h. also neben NaCl, sicher quantitativ bestimmen zu können. Diese Forderung ist besonders aktuell geworden seit eine Reihe von bromhaltigen Schlafmitteln eingeführt wurde und somit die Aussicht bestand an Hand der Brombestimmung auch genauen Aufschluß über die Verteilung dieser Substanzen im Organismus zu erhalten. Dabei ist natürlich Voraussetzung, daß die betreffenden chemischen Verbindungen ihr Brom nicht schon bei Ausübung ihrer Wirkung abspalten und dieses dann eventuell andere Wege geht. In dieser Richtung sind wir, wenigstens was die Substanzen Neuronal, Bromural und Adalin anbetrifft, beruhigt, da die bisherigen Versuche das feste Haften des Broms gezeigt haben[1]).

Als Grundlage zur quantitativen Bestimmung diente die Arbeit von J. Guaresci[2]) über den qualitativen Nachweis von Brom, welcher darauf beruht, daß eine 1 ‰ige, mittels schwefliger Säure oder Bisulfit + Salzsäure entfärbte Fuchsinlösung[3]) sich mit geringen Mengen Brom violett färbt; die Anwesenheit von Jod, Chlor, Chromylchlorid, nitrosen Gasen und Aldehyden störe die Reaktion nicht, sie werde

1) Rosenmund, B. 42, 4480 (1909): Neuronal spaltet erst beim trocknen Erhitzen oder beim Kochen mit Wasser HBr ab.

2) C. 1912, II, 635, 867. Chemiker-Ztg. 1912, Rep. 613. Z. f. analyt. Ch. Bd. 52, S. 538 (1913).

3) In Mercks Reagenzienverzeichnis 1913, 138 und C. 1912, II, 635 wird irrtümlich 1%ige Fuchsinlösung angegeben.

auch nicht durch diese Substanzen bedingt. — Zum Nachweis geringer Mengen Brom tränke man »stärkefreies« Filterpapier mit fuchsinschwefliger Säure, hänge einen Streifen des Papiers über das Gefäß, in welchem die zu prüfende Substanz gelöst ist, füge der Lösung etwas Chlorwasser bei und erwärme schwach; Violettfärbung des Streifens zeige Brom an[1]). Aus der mit Chlorwasser versetzten Lösung kann man das Brom auch in Chloroform aufnehmen, die Chloroformlösung mit einigen Tropfen des Reagens schütteln und an der Violettfärbung die Anwesenheit von Brom erkennen. Feste Salze und organische Verbindungen werden zur Befreiung des Broms mit konzentrierter Chromsäurelösung behandelt, oder nach Messinger[2]) mit Kaliumbichromat und konzentrierter Schwefelsäure erhitzt. Beim Ausschütteln mit Äther sammelt sich der Farbstoff in der Grenzschicht.

Nach Abschluß der Versuche und längerer praktischer Anwendung unserer Methode im hiesigen Institut erschien eine Arbeit von W. Autenrieth[3]) über Bestimmung von Brom in Organen nach Einnahme von Natriumbromid. Nach dieser Methode wird aus den Bromiden durch Oxydation mit Kaliumpermangarat und Schwefelsäure das Brom in Freiheit gesetzt, mit Chloroform ausgeschüttelt und im Keilkolorimeter kolorimetrisch bestimmt. Aus einem gravimetrischen Kontrollversuch ergab sich, daß statt 560 mg NaBr kolorimetrisch 500 (bzw. richtig 492 mg), also etwa 88 % gefunden wurden. (Bei der Berechnung, besonders bei der Umrechnung von Kalium- auf Natriumbromid sind in dieser Arbeit wohl einige Druckfehler unterlaufen.) Für unsere Zwecke würde sich die Methode nicht eignen, da mittels derselben nur verhältnismäßig größere Mengen Brom, mindestens 3—4 mg, zu bestimmen sind, während wir einer Methode bedurften, mit welcher Bruchteile von Milligrammen scharf bestimmt werden können.

Nach vielen anfangs ergebnislosen Vorversuchen gelang es, die qualitative Methode von Guaresci zu einer für physiologische Untersuchungen befriedigenden quantitativen auszubauen. Das Prinzip derselben besteht in folgendem: man oxydiert eine Lösung der zu prüfenden Substanz, nachdem das organisch gebundene Brom vorher in Bromid übergeführt wurde, mit Kaliumpermanganat in schwefelsaurer Lösung, treibt das freie Brom mittels Luft in ein Gefäß,

1) Bei einem Versuch im hiesigen Institut färbte sich das Reagenzpapier nach kurzer Zeit von selbst rot, war also unbrauchbar. Später zeigte sich bei eigenen Versuchen, daß das Reagens unter anderem auch durch Alkohol und Glyzerin rot gefärbt wird.

2) B. 21, 2918 (1888).

3) Münchn. mediz. Wochenschr. Bd. 65, S. 33 (1918).

welches ein bestimmtes Volumen von fuchsinschwefliger Säure enthält, und bestimmt aus der Violettfärbung dieses Reagens den Bromgehalt kolorimetrisch.

Experimenteller Teil.

Vorversuche hatten ergeben, daß 1 mg Fuchsin etwa 1,4 mg Brom, bzw. daß 1 Molekül Fuchsin (Rosanilinchlorhydrat) etwa 6 Atome Brom bindet; auch hatte sich dabei gezeigt, daß es zweckmäßig ist, das freie Brom in einer diesem Verhältnis ungefähr entsprechenden Menge fuchsinschwefliger Säure aufzufangen, weil nur dann die optimale violette Färbung entsteht, welche eine genaue Bestimmung gestattet. Wird nämlich zu viel Fuchsinlösung vorgelegt, so färbt sich diese rötlich, wird aber zu wenig genommen, so flockt der violette Farbstoff sehr rasch aus.

Bei der kolorimetrischen Bestimmung muß selbstverständlich immer ein gleiches Volumen des Reagens zur Absorption des Broms vorgelegt werden; nur die Konzentration darf sich ändern. Um nun die Bedingung zu erfüllen, daß die Menge der fuchsinschwefligen Säure dem Bromgehalt der zu analysierenden Lösung ungefähr entspreche, konnte entweder das Reagens stets in gleicher Konzentration vorgelegt und die Menge der zu prüfenden Bromidlösung auf Grund eines oder zweier Vorversuche entsprechend gewählt werden, oder aber: man legt zur Absorption des Broms je nach Bedarf Lösungen verschiedener Konzentration vor, welche in der Volumeneinheit eine einem bestimmten Bromgehalt entsprechende Menge fuchsinschwefliger Säure enthalten; ich entschied mich für das letztere.

Herstellung der Reagenzien.

Es wurden zwei Vorratslösungen hergestellt:

I. 1 g Fuchsin wurde unter gelindem Erwärmen in 1 l destilliertem Wasser gelöst und filtriert.

II. Gasförmige SO_2 in destilliertem Wasser aufgefangen; der titrimetrisch bestimmte Gehalt an SO_2 betrug 2,3 g im Liter.

Durch Mischen entsprechender Mengen dieser beiden Lösungen und Verdünnen mit Wasser wurden die nötigen Reagenzien hergestellt, und zwar:

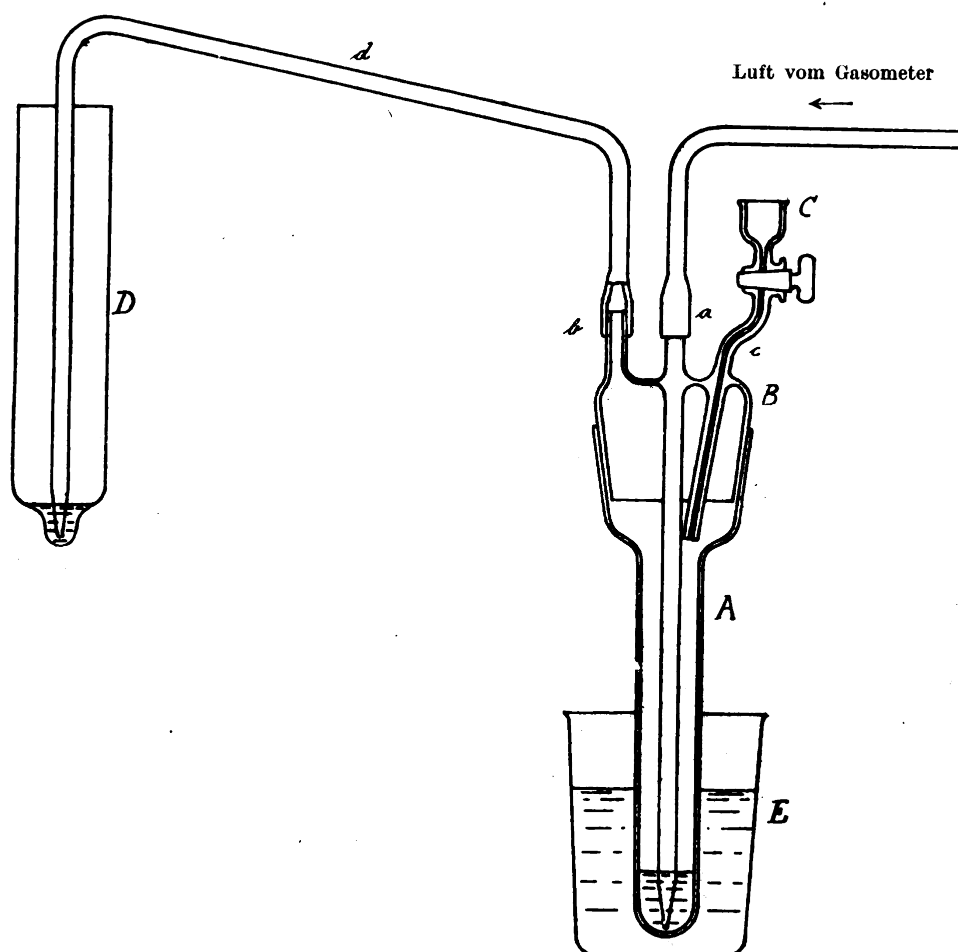
Nr. 1: 7,3 ccm Lösung I, 3,6 ccm Lösung II mit destilliertem Wasser auf 100 ccm aufgefüllt.

Nr. 2: 14,6 ccm Lösung I, 4,4 ccm Lösung II mit destilliertem Wasser auf 100 ccm aufgefüllt.

Nr. 3: 21,5 ccm Lösung I, 5,2 ccm Lösung II mit destilliertem Wasser auf 100 ccm aufgefüllt.

In je 100 ccm der obigen drei Reagenzien sind also etwa 8 bis 12 mg SO_2 enthalten, wodurch sie monatelang haltbar und farblos bleiben; bei zu geringem SO_2-Gehalt werden sie nach einigen Wochen rot.

Je 1 ccm der Reagenzien Nr. 1, 2, 3 dient zur Bestimmung von 0,1 bzw. 0,2 bzw. 0,3 mg Brom.



Apparatur (Maßstab etwa 1 : 2).

Bei den Versuchen wurden stets 2 ccm Reagens vorgelegt; durch Kombination dieser Reagenzien erhält man 2 ccm Reagens der gewünschten Konzentration für 0,2—0,6 mg Br, in Abstufung von je 0,1 mg. Es hat sich bei mehreren hundert von uns bisher ausgeführten Versuchen gezeigt, daß die besten Resultate mit mehr als 0,2 und weniger als 0,6 mg Br erhalten werden, wobei die Konzentration der zu analysierenden Lösung ohne wesentlichen Einfluß ist; man erhält

gleiche Resultate, ob z. B. 0,3 mg Br in 2 ccm oder in 10 ccm der zu untersuchenden Lösung verteilt sind. Das Reagens färbt sich dabei schön blauviolett; bei weniger als 0,2 mg Br wird es hell rötlichviolett, bei mehr als 0,6 mg Br jedoch zu dunkel, um eine genaue Schätzung zu erlauben. Innerhalb der angegebenen Grenzen von 0,2—0,6 mg Br sind bei einer Differenz von 0,1 mg Brom die Abstufungen in der Intensität der Farbe so groß, daß sich bei einiger Übung noch recht gut fünfzigstel Milligramm schätzen lassen.

Aus der umstehenden Zeichnung sind die einzelnen Teile des aus Glas gebauten Apparates leicht zu erkennen:

A ist das Oxydationsgefäß, dessen unterer zylindrischer Teil etwa 20 ccm faßt;

B ein in *A* eingeschliffener Deckel (eventuell ein gut passender Kautschukzapfen) mit drei eingeschmolzenen Röhrchen;

D das zur Aufnahme des Reagens dienende Absorptionsgefäß, dessen unterer engerer Teil etwa 2 ccm faßt; der obere Teil muß sehr geräumig sein (etwa 50—60 ccm), da die Flüssigkeit beim Einleiten der Bromdämpfe ziemlich stark schäumt;

E ein kleines Wasserbad;

A, *D* und *E* sind mittels Klammern an einem Stativ befestigt.

Herstellung der kolorimetrischen Vergleichslösungen.

Zur Eichung der Vergleichslösungen wird irgendein Bromid mit bekanntem Bromgehalt verwendet; ich bereitete aus chemisch reinem Kaliumbromid verschiedene Lösungen, welche pro 1 ccm je 1,0 mg NaCl und 0,1—0,5 mg Brom enthielten[1]).

An einem Beispiel soll nun gezeigt werden, wie die Vergleichslösungen geeicht werden; hieraus ergibt sich auch gleich zum größten Teil die Methodik der Untersuchung bzw. die Brombestimmung in Prüfungslösungen[2]).

1,0 ccm der Bromidlösung mit 0,3 mg Br wird mit einer Pipette in das Gefäß *A* und je 1 ccm der Reagenzien Nr. 1 und 2 in das Gefäß *D* gebracht, hierauf aus dem Gasometer etwa $1^1/_2$—2 l Luft durch den zusammengesetzten Apparat geleitet, d. h. bis das Reagens in *D* nicht mehr nach SO_2 riecht. Nun werden bei abgestellter Luftzuleitung in das Trichterchen *C* 2 Tropfen einer 3 %igen Kaliumpermanganatlösung gefüllt, das Gefäß *A* bei geschlossenen

1) Diese Lösungen müssen, wie ja die später zu untersuchenden Organe, ebenfalls NaCl enthalten, dessen Gehalt von 1—6 ‰ betragen darf.

2) Rohr *d* und Gefäß *D* müssen vor jedem Versuche getrocknet werden, wozu jedoch kein Alkohol verwendet werden darf.

Hähnen einige Sekunden im Wasserbad gelinde erwärmt, das Wasserbad *E* entfernt und der Glashahn bei *C* geöffnet; infolge der Abkühlung kann die Permanganatlösung durch die Kapillare *c* nun einfließen, worauf 5 Tropfen 50%iger Schwefelsäure durch das Trichterchen nachgegossen werden. Bei geschlossenen Hähnen wird nun das Gefäß *A* 2—3 Minuten im siedenden Wasserbad erhitzt, das Wasserbad wieder heruntergelassen und aus dem Gasometer ein langsamer Luftstrom durchgeleitet; nach kürzester Zeit beginnt die Flüssigkeit in *D* zu schäumen, und zwar um so heftiger, je mehr Brom vorhanden ist[1]); bei Abwesenheit von Brom ist keine Spur des Schäumens zu beobachten, die geringsten Mengen von Brom, d. h. weniger als 0,05 mg geben jedoch noch schwaches Aufschäumen und lassen sich hierdurch erkennen und eventuell abschätzen. Einige Sekunden nach Beginn des Schäumens färbt sich das Reagens erst rötlich, dann violett bis blau, und die Schaumblasen fallen zusammen. Zur Kontrolle, ob alles Brom in Freiheit gesetzt worden ist, werden nun bei abgestellter Luftleitung nochmals 1 Tropfen der Permanganatlösung und 5 Tropfen Schwefelsäure durch das Trichterchen eingeführt und ohne Erwärmen langsam Luft durchgeleitet; ein nochmaliges Aufschäumen zeigt weitere Bromentwicklung an; in den meisten Fällen, auch in unserem Beispiel bei 0,3 mg Br, genügen 2 Tropfen Permanganat. Es muß stets so viel Permanganat zugesetzt und so lange Luft durchgeleitet werden, bis das Schäumen in *D* aufhört; immerhin soll nicht mehr Luft durchgeleitet werden als nötig ist, um alles Brom überzutreiben. Das Aufhören des Schäumens ist ein sehr günstiges und unfehlbares Kriterium dafür, daß alles Brom übergetrieben und von dem Reagens gebunden ist.

Bei Beginn unserer Untersuchungen wurden zur Eichung jeder Vergleichslösung drei und mehr Vorversuche ausgeführt, bei einiger Übung genügten später 2—3 Versuche um ein richtiges Resultat zu erreichen.

Nach beendeter Reaktion wird die blaue Lösung aus dem Gefäß *D* in ein kleines Reagenzglas von etwa 6 mm Durchmesser und 3—4 ccm Inhalt gegossen und in einem zweiten gleichen Reagenzglas die haltbare, mit ihr übereinstimmende Vergleichslösung hergestellt, wozu man z. B. Gentianaviolett, Methylenblau und Fuchsin verwenden kann. Bei der enormen Färbekraft dieser Farbstoffe genügen Spuren derselben zur Herstellung der Vergleichslösungen.

---

1) Das Schäumen beginnt um so schneller, je weniger freie SO_2 in dem Reagens vorhanden ist; auch färbt sich das Reagens schneller violett, wenn vor Beginn der Oxydation genügend Luft durchgeleitet und die überschüssige SO_2 entfernt worden ist.

Es wurden davon Lösungen in 10 %igem wässerigen Glyzerin bereitet; zuerst die Gentianaviolettlösung mit 10 %igem Glyzerin so weit verdünnt, bis die Intensität der Farbe ungefähr mit derjenigen des Bromfuchsins übereinstimmte, dann mit Methylenblau oder (was jedoch selten nötig war) mit sehr verdünnter Fuchsinlösung der Farbton mit dem in unserem Reagens erhaltenen gleichgestimmt und die Vergleichsgläser zugeschmolzen. Mit 10 % Glyzerin halten sich diese Lösungen, wie Kontrollversuche ergaben, nun schon über 1 Jahr; nur die Lösungen für 0,2 und 0,3 mg Br mußten nach $1/2$ Jahr neu hergestellt werden, da sie merklich abgeblaßt waren.

Die Vergleichsgläser werden am besten in einem kompakten Holzgestell aufbewahrt, welches vertikale Bohrungen und für jede Bohrung vertikale Schlitze in der vorderen und hinteren Wand des Holzklotzes haben, um die Lösungen in der Durchsicht vergleichen zu können (analog dem Sahlischen Hämoglobinometer). Zwischen je zwei Vergleichsgläsern für verschiedenen Bromgehalt wird immer eine Bohrung frei gelassen, in welche das bei der Ausführung der Analyse gewonnene blaue Reagens kommt. Durch Verstellen dieses letzteren zwischen die verschiedenen Vergleichslösungen kann die kolorimetrische Bestimmung rasch ausgeführt werden. Eine Scheibe aus Mattglas an der hinteren Wand des Gestelles hält störende Lichtstrahlen ab und erleichtert das scharfe Vergleichen der Lösungen.

Prüfung einer Substanz auf Brom.

Zur Vorprüfung wird in das Gefäß *A* ein bestimmtes Volumen der neutralen Bromidlösung, die also noch andere Salze daneben enthalten kann, sowie 2 ccm eines Reagens mittlerer Konzentration in das Gefäß *D* gebracht und dann weiter verfahren, wie oben bei der Herstellung der Vergleichslösungen beschrieben; zuerst wird durch $1\frac{1}{2}$—2 l Luft die überschüssige SO_2 größtenteils vertrieben, dann 2 Tropfen Permanganat und 5 Tropfen Schwefelsäure zur Prüfungssubstanz gefügt und diese im siedenden Wasserbad 1—2 Minuten erwärmt, das freie Brom durch einen mäßigen Luftstrom übergetrieben. Ein Aufschäumen zeigt Brom an, bei einiger Übung kann schon aus dem Verlauf des Schäumens die Menge des Broms ungefähr geschätzt werden. Wenn das Schäumen stark war und das Reagens tief blauviolett gefärbt, so wird nochmals die angegebene Menge des Oxydationsgemisches durch das Trichterchen *C* eingeführt und ohne zu erwärmen Luft durchgeleitet, bis ein eventuell nochmaliges Schäumen beendet ist; war jedoch bei der ersten Oxydation das Schäumen nur schwach und wird das Reagens schließlich nur rötlichviolett gefärbt,

so ist dies ein Zeichen, daß in der Prüfungslösung nur wenig Brom und das zum Versuch verwendete Reagens zu stark war; für den zweiten Versuch muß also ein schwächeres Reagens genommen werden. Wird umgekehrt das Reagens beim Vorversuch dunkel blauviolett oder flockt der Farbstoff gar aus, so war mehr Brom vorhanden als dem angewendeten Reagens entsprach; beim nächsten Versuch muß daher ein stärkeres Reagens oder weniger Prüfungslösung angewendet werden. Schon beim ersten Vorversuch läßt sich aus dem Verlaufe des Schäumens, der Intensität und dem Ton der Färbung, unter Umständen dem Ausflocken des Farbstoffes ziemlich genau schätzen, wieviel Brom vorhanden war, so daß zum zweiten Versuch fast stets die richtigen Verhältnisse gewählt werden können, d. h. die der Brommenge entsprechende richtige Fuchsinlösung; in allen Fällen genügten uns hierzu stets zwei Vorversuche und gab der dritte Versuch immer das richtige Resultat. Es ist nicht nötig das Reagens der Brommenge peinlich genau anzupassen, und kann man z. B. mit 2 ccm Reagens Nr. 2, welches also ungefähr 0,4 mg Br entspricht, sowohl 0,3 mg als auch 0,5 mg Brom noch bestimmen; immerhin ist es besser und auch nach ganz kurzer Übung sehr einfach das Reagens richtiger Konzentration zu nehmen: ein sicheres Zeichen hierfür ist die schön blauviolette Farbe, welche etwa $^1/_2$ Stunde ohne auszuflocken anhält.

Die Methode ließe sich für Lösungen mit mehr Bromgehalt leicht anpassen. Damit die Reagenzien in diesem Falle nicht zu dunkel werden, müßte man sie stärker verdünnen und dementsprechend ein größeres Volumen dieser verdünnten Reagenzien zur Absorption des Broms anwenden; selbstverständlich müßte dafür eine andere Reihe von Vergleichslösungen hergestellt werden. Beispielsweise könnte man 5 ccm des Reagens Nr. 2 zur Bestimmung von 1,0 mg Brom nehmen. Nach Ausführung der Oxydation würde die Farbintensität dieses Reagens ungefähr mit derjenigen unserer Vergleichslösung für 0,4 mg Brom übereinstimmen.

Für die Untersuchungen im hiesigen Institut, bei welchen es sich meist nur um sehr wenig Brom handelte, war die angegebene Konzentration der Fuchsinlösung am geeignetsten.

Prüfung der Methode an tierischen Organen.

Um die Brauchbarkeit und Genauigkeit der Methode an bromhaltigen tierischen Organen zu prüfen, wurde Rinderblut mit bekannten Mengen Neuronal versetzt, sowie Fröschen bestimmte Mengen von Neuronal, Adalin bzw. Bromural injiziert. Die tierische

Substanz wird in Nickelschalen mit Natriumsuperoxyd versetzt, anfangs auf dem Wasserbade, dann auf freier Flamme getrocknet und schließlich verascht; die Asche wird wiederhohlt mit heißem destillierten Wasser bis zum Verschwinden der Chlorreaktion ausgelaugt, das Filtrat in kleinen Kölbchen vorsichtig mit starker Schwefelsäure fast neutralisiert, mit Wasser auf ein bestimmtes Volumen aufgefüllt und aliquote Teile derselben in oben beschriebener Weise auf Brom geprüft.

Es sei noch bemerkt, daß bei Anwesenheit von viel Chlorid bzw. von sehr wenig Brom die Permanganatlösung verdünnt werden muß und nur 1 Tropfen einer etwa 2%igen Lösung zu nehmen ist, auch muß in diesem Falle nach der Oxydation die Luft besonders vorsichtig durchgeleitet werden. Immerhin zeigten Kontrollversuche mit verschiedenen Beigaben von NaCl, daß die Mengen, welche in etwa 50 g tierischer Substanz vorkommen, die Reaktion nicht stören.

Orientierende Vorversuche, ausgeführt mit Neuronal, welches in Rinderblut gelöst war, ergaben, daß das Maximum an Brom wiedergefunden wird, wenn bei dem Eindunsten der organischen Substanz verhältnismäßig viel Na_2O_2 genommen wird und die Veraschung energisch erfolgt. Wir nahmen in der Folge für etwa 30 g tierischer Substanz stets ungefähr 4—5 g Na_2O_2, welches in drei Portionen (bei Beginn des Eindampfens und je nach 1½—2 Stunden) zugefügt wurde. Die Verbrennung und Veraschung der Substanz wird vom Rande der Schale her begonnen und allmählich bis zur rauschenden Flamme eines guten Bunsenbrenners gesteigert.

Auf alle Fälle muß die Verbrennung der organischen Substanz so weit gehen, daß das Filtrat der Asche farblos und nicht mehr gelblich ist; sollte letzteres einmal vorkommen, so muß das Filtrat vor der Neutralisation nochmals eingedunstet, getrocknet und verbrannt werden.

Eine zweite Versuchsreihe zeigt, welcher Anteil des beigefügten bromhaltigen Narkotikums wiedergefunden wird, d. h. ob und innerhalb welcher Grenzen die Methode als quantitativ bezeichnet werden kann.

Je 30 ccm Blut wurden mit verschiedenen Mengen Neuronal versetzt, weiter wie beschrieben behandelt und dabei gefunden:

Versuch	Zugesetzt Neuronal	Gefunden		
		Brom	Neuronal	
Nr.	mg	mg	mg	%
1	2,0	0,73	1,76	88,0
2	10,0	3,60	8.75	87,5
6	20,0	7,03	17,07	85,3

Es wurden also 85—88% des zugefügten Narkotikums wiedergefunden, was für physiologische Probleme eine genügende Genauigkeit ist. Übrigens wurden diese orientierenden Versuche vor 1½ Jahren ausgeführt; nach erlangter Übung wurde 94% und mehr wiedergefunden, besonders, wenn es sich um kleine Mengen Brom handelte.

Zum Schluß sollen noch einige Kontrollversuche beigefügt werden, welche mit Neuronal, Adalin und Bromural an Fröschen angestellt wurden.

Frosch Nr. 29.

0,080 g Neuronal, gelöst in 2 ccm Alkohol[1]), aufgefüllt mit destilliertem Wasser auf 10,0 ccm; davon injiziert 1,0 ccm = 0,008 g Neuronal. Frosch getötet, in Nickelschale zerkleinert, mit etwas destilliertem Wasser und etwa 1½ g Na_2O_2 versetzt, auf dem Wasserbad erwärmt; in Zwischenräumen von etwa 1½ Stunden noch 2 mal je etwa 1½ g Na_2O_2 zugefügt, auf freier Flamme getrocknet und verbrannt; die Kohle mit Porzellanpistill zerrieben und stark erhitzt, bis die Asche hellgrau war. Hierauf mit heißem destillierten Wasser aufgenommen, in ein kleines Kölbchen filtriert, Schale und Pistill wiederholt gewaschen, bis eine mit HNO_3 angesäuerte Probe des Filtrates mit $AgNO_3$ keine Trübung mehr gab. Die stark alkalische Lösung vorsichtig mit Schwefelsäure versetzt, bis zur schwach lackmusalkalischen Reaktion, und mit destilliertem Wasser auf 50,0 ccm aufgefüllt.

Hiervon wurden für den ersten Vorversuch 5,0 ccm genommen, je 1 ccm Reagens Nr. 2 und 3 vorgelegt und 2 mal mit je 1 Tropfen 6% $KMnO_4$ und 5 Tropfen 50% H_2SO_4 oxydiert; kolorimetrisch gefunden 0,34 mg Brom. Zweiter Vorversuch, gleich wie erster angestellt, ergab 0,32 mg Br. Dritter Versuch: 5,0 ccm Lösung, 2 ccm Reagens Nr. 2, Oxydation 2 mal, ergab 0,3 mg Brom. Vierter Versuch: wie Nr. 3, ergab 0,32 mg Br. Im Mittel wurde also bei diesen vier Versuchen 0,32 mg Brom pro 5 ccm Lösung, daher 3,20 mg in der Gesamtlösung gefunden. Als Neuronal berechnet $3{,}20 \times 2{,}428 = 7{,}77$ mg

oder **97,2%** Neuronal wiedergefunden.

Frosch Nr. 30.

0,100 g Adalin, gelöst in 6 ccm Alkohol, mit destilliertem Wasser auf 10,0 ccm aufgefüllt; davon injiziert 1,0 ccm = 0,010 g Adalin, weiter wie im vorigen Versuch verfahren, Filtrat der Asche auf 50,0 ccm gebracht. In je 5,0 ccm wurden gefunden: 0,33, 0,30, 0,30, 0,32 mg Br, im Mittel 0,314 mg Brom pro 5 ccm; insgesamt 3,14 mg Br = $3{,}14 \times 2{,}967 = 9{,}31$ mg

oder **93,1%** Adalin wiedergefunden.

1) Die in Wasser schwer löslichen Narkotika wurden bei den Kontrollversuchen in verhältnismäßig viel Alkohol gelöst, da es sich ja hier nur um die Brombestimmung handelte und der Einfluß des Alkohols auf die Narkose nicht zu berücksichtigen war.

Frosch Nr. 31.

0,100 g Bromural, gelöst in 4 ccm Alkohol, mit destilliertem Wasser auf 10,0 ccm gebracht, davon 1,0 ccm = 0,010 g injiziert und gefunden: im Mittel von vier Versuchen 3,33 mg Br = 3,33 × 2,792 = 9,30 mg oder **93,0 %** Bromural wiedergefunden.

Diese Versuche ergaben demnach die Brauchbarkeit der Methode. Mit der Einführung derselben ist einem lange bestehenden Bedürfnis entsprochen worden, indem nun aus etwa 50 g tierischer Organe mit genügender Genauigkeit noch 0,2 mg Brom (bzw. etwa 0,5 mg eines bromhaltigen Narkotikums) quantitativ bestimmt werden können; noch kleinere Beträge haben auch kein pharmakologisches Interesse mehr.

XVIII.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Zürich.

Beiträge zur Theorie der Narkose.

Von

Tomas Alday Redonnet (Madrid).

(Mit 7 Kurven.)

Die Theorie der Narkose schien eine Zeitlang eine endgültige Lösung gefunden zu haben, als ihr durch Overton einerseits, H. H. Meyer und seine Schüler andererseits die Lipoidtheorie zugrunde gelegt wurde. Alle diese Dinge darf man ja als so weit bekannt voraussetzen, daß ich nicht mehr darauf einzugehen brauche. Wer sich orientieren will, findet eine klare Zusammenfassung in der experimentellen Pharmakologie von Meyer-Gottlieb. Ganz besonders möchte ich aber auch auf die Arbeit von S. Loewe[1]) verweisen, wo ebenfalls die einschlägige Literatur kritisch besprochen ist[2]). Ob man nun das Wesen der Narkose auffaßt als eine direkte Beeinflussung des Lipoiden-Zellinhaltes durch die Narkotika oder als eine Veränderung der Membran der Nervenzellen im Sinne der Undurchlässigmachung für Sauerstoff (Verwornsche Erstickungstheorie) oder als Veränderung der Permeabilität des betreffenden nervösen Substrates im allgemeinen und dadurch bedingte sekundäre Störung der Zellfunktion, immer ist die Voraussetzung, daß die Lipoide des Nervensystems eine besondere Anziehungskraft für die Narkotika besitzen. Quantitativ wurde diese Auffassung leider nur in vitro bestätigt, indem durch die Meyerschen Ölausschüttelungsversuche oder die Adsorptionsexperimente mit verschiedenen Lipoidsubstanzen die zahlenmäßige

---

1) S. Loewe, Biochem. Zeitschr. Bd. 57, S. 161.

2) Anmerkung bei der Korrektur: Die gute Darstellung der Narkosefrage von Knaffl-Lenz (dieses Archiv Bd. 84, S. 66) konnte ich nicht mehr berücksichtigen.

Bevorzugung von Ölen und Lipoiden für die Narkotika nachgewiesen wurde. Was aber bis jetzt eigentlich fehlt, das ist die Nachprüfung aller dieser experimentellen Angaben in quantitativer Hinsicht beim lebenden Tier. Auch bei den Versuchen mit Kaulquappen und kleinen Fischen, die man in dem gelösten Narkotikum herumschwimmen ließ, hat man lediglich den narkotischen Effekt festgestellt und ihn in Parallele gebracht zu dem in vitro ermittelten Verteilungsquotienten; aber man hat nie quantitative Bestimmungen über das Eindringen des Narkotikums in den Tierkörper ausgeführt. Soweit ich sehe, hat nur Nicloux[1]) solche Versuche mit Chloroform gemacht, die aber mit Rücksicht auf die analytischen Schwierigkeiten keine große Beweiskraft beanspruchen können.

Schon vor einigen Jahren hat Gensler[2]) im hiesigen Institut Versuche über die quantitative Verteilung verschiedener Narkotika im Tierkörper ausgeführt und ist dabei zu Resultaten gekommen, die sich mit der reinen Lipoidtheorie der Narkose nicht recht vereinigen lassen. Ich habe nun diese Versuche erneut aufgenommen, und zwar mit anderen Tieren und mit einer anderen Methodik. Es war zu hoffen, daß man auf diese Weise zu einer definitiven Entscheidung gelangen werde. Gensler hat nur mit Hunden operiert und bei diesen Tieren immer zur Zeit der gleichen Narkosentiefe den Gehalt der verschiedenen Organe an dem betreffenden Mittel festgestellt. Ich habe mit Fröschen und Meerschweinchen gearbeitet und dabei einerseits die Bedingungen variiert, andererseits versucht festzustellen, wie sich in den verschiedenen Narkosestadien die Verteilung des Narkotikums gestaltet. Im Gegensatz zu den Versuchen von Gensler handelte es sich bei meinen Analysen um den Nachweis sehr geringer Mengen des betreffenden chemischen Stoffes. Ich konnte deshalb die von Gensler benutzte quantitative Bestimmungsweise nicht gebrauchen. Da ich dieselben drei Stoffe verwendete: Neuronal, Bromural und Adalin, so mußte erst hierfür eine besondere quantitative Methode ausgearbeitet werden, die gestattete, noch Bruchteile von Milligrammen dieser Substanzen in den Geweben quantitativ zu erfassen. Diese Methodik, welche ja die ganze Grundlage der Untersuchung bildet, ist in der vorausgehenden Arbeit von F. Wünsche beschrieben. An Hand derselben schien mir zum ersten Male die Möglichkeit der quantitativen Bearbeitung des Narkoseproblems im oben angedeuteten Sinne ermöglicht. Ich hatte den Vorteil, der

1) Nicloux, Les anesthétiques généraux. Paris 1908.

2) Gensler, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. Bd. 77, S. 161 u. Bd. 79, S. 42.

ganzen Entwicklung der Technik dieser Methode beiwohnen zu können und mich so mit den Schwierigkeiten der Ausführung derselben genau vertraut zu machen. Für die, welche meine Ergebnisse nachprüfen wollen, möchte ich betonen, daß ja genügend Zeit auf die Einarbeitung der Methodik verwendet werden muß. Auch bei direkter Anleitung durch einen schon darin Erfahrenen braucht man doch mehrere Wochen, bis man sie selber beherrscht. Ist dieses Ziel aber einmal erreicht, so geht die Analyse ziemlich leicht und rasch vonstatten; sie ist bei einem Froschkörper z. B. in 2—3 Tagen möglich. Auch die Genauigkeit der Methode ist eine durchaus hinreichende. Werden einem Frosch z. B. 5 mg Neuronal eingespritzt, so werden davon im Durchschnitt 4,6 mg wieder gefunden = 92 %.

Versuche mit Fröschen.

Die Experimente wurden ausschließlich mit kräftigen Winterfröschen durchgeführt, und zwar nur mit solchen männlichen Geschlechtes. Im Anfang hatte ich keine besondere Rücksicht auf das Körpergewicht genommen. Es zeigte sich dann aber bei der Ausrechnung der Resultate, daß die Ergebnisse unregelmäßig waren. Es hängt dies offenbar damit zusammen, daß die resorbierende Fläche zum Körpergewicht in diesen Fällen zu große Schwankungen aufweist; denn die Aufnahme der Narkotika erfolgte ja bei diesen Tieren, welche in der Lösung schwammen, von der Körperoberfläche aus. Es entstanden so Verschiedenheiten in der relativen Resorptionsgeschwindigkeit, die zu keinen klaren Ergebnissen führten. Ich habe mich daher nach längeren vergeblichen Versuchen darauf beschränkt, die Experimente immer mit möglichst gleich schweren und gleich großen Tieren durchzuführen, worauf dann auch die Resultate recht einheitliche wurden.

Die drei Narkotika Neuronal, Bromural und Adalin wurden alle in derselben Konzentration angewendet, und zwar zunächst in Lösungen von 0,2 g auf 400 ccm Leitungswasser. Hohe Bechergläser wurden mit 400 ccm dieser Lösung gefüllt und in jedes dieser Gläser ein Frosch gesetzt, so daß er völlig von der Flüssigkeit bedeckt war. Die Temperatur der Lösung wurde genau beobachtet und konstant erhalten. Eintritt und Verlauf der Narkose wurden an den Tieren in regelmäßigen Zwischenräumen geprüft. Dabei ließen sich schematisch folgende drei Stadien feststellen, die in allen Versuchen als Maßstab dienten: Erstens *schwache Narkose*; die Tiere saßen ruhig in dem Glas, beim Herausnehmen ließen sie sich auf den Rücken legen, reagierten aber noch prompt auf alle Reize. Zweitens *mitt-*

lere Narkose; hierbei war der Kornealreflex bei Berühren mit einem Pinselhaar erloschen, dagegen löste starkes Kneifen der Pfote noch Abwehrbewegungen aus. Drittens tiefe Narkose, in welcher auch der Kneifreflex negativ, Gehirn und Rückenmark somit völlig gelähmt waren.

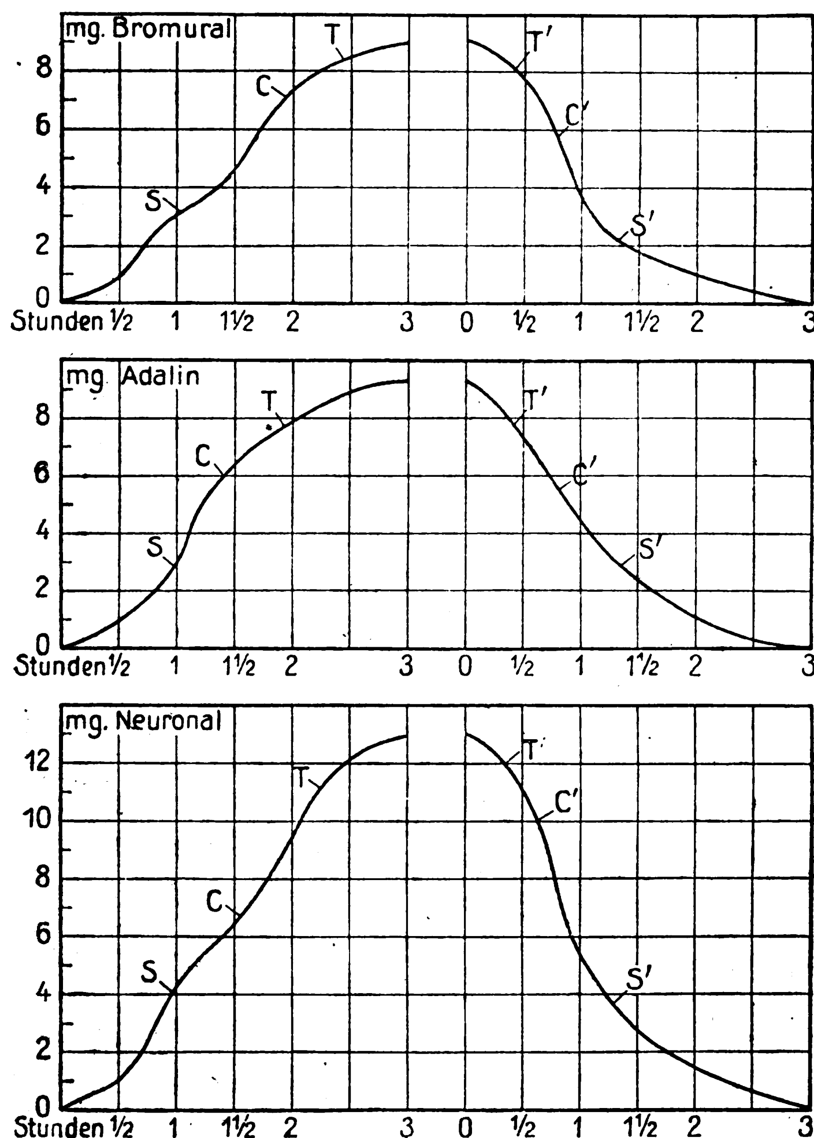
In verschiedenen Zeitabständen wurden die Tiere aus der Lösung herausgenommen, sorgfältig in laufendem Wasser abgespült, getötet und in einer Nickelschale zerhackt. Es wurde dann noch etwas Wasser und Natriumsuperoxyd zugegeben und darauf die Analyse, wie in der vorausgehenden Mitteilung beschrieben, ausgeführt.

Die erste Versuchsreihe wurde so durchgeführt, daß je fünf Frösche von genau gleichem Gewicht in die Lösung von 0,2 g : 400 ccm Wasser eines der drei Narkotika gebracht und darin 1/2, 1, 1 1/2, 2 und 3 Stunden belassen und analysiert wurden. Natürlich wurden die verschiedenen narkotischen Stadien genau bei den einzelnen Tieren beobachtet. Die Ergebnisse dieser 15 Versuche sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Aus denselben ergibt sich, daß Neuronal die schwächste Wirkung hat, obwohl es quantitativ in größter Menge in den Froschkörper eindringt; Adalin und Bromural häufen sich etwa in der gleichen Menge an; die nach 3 Stunden bei tiefer Narkose vorhandene Menge beträgt aber etwa 30% weniger als bei Neuronal. Adalin

Tabelle 1.

Frosch Nr.	Gewicht des Tieres in g	Lösung	Zeit in Stunden	Präparate gefunden in mg	Zeit bis schwache Narkose	Zeit bis Korneal-reflex negativ	Zeit bis tiefe Narkose	Temperatur in °
27	44	Neuronal 0,2 : 400	1/2	0,90	—	—	—	16
28			1	4,50	55′	—	—	
29			1 1/2	6,16	50′	1h 30′	—	
30			2	9,86	60′	1h 35′	—	
31			3	13,00	55′	1h 25′	2h 15′	
32	46	Adalin 0,2 : 400	1/2	0,89	—	—	—	
33			1	2,79	1h	—	—	
34			1 1/2	6,83	55′	1h 20′	—	
35			2	7,72	1h	1h 15′	1h 45′	
36			3	9,36	1h	1h 15′	1h 50′	
37	48	Bromural 0,2 : 400	1/2	0,56	—	—	—	
38			1	3,34	1h 5′	—	—	
39			1 1/2	4,21	1h 5′	—	—	
40			2	7,50	1h 5′	1h 55′	—	
41			3	9,40	1h 10′	2h	2h 20′	

scheint am schnellsten den Zustand der tiefen Narkose herbeizuführen; diese Substanz hätte also für den Frosch den größten Narkoseeffekt.



Kurve 1, 2 und 3. Links Vorgang der Narkose, rechts Entgiftung in Wasser. S = Eintritt der schwachen Narkose. S' = Aufhören der schwachen Narkose. C = Kornealreflex negativ. C' = Kornealreflex positiv. T = tiefe Narkose. T' = tiefe Narkose weg.

Die graphische Darstellung dieser Beziehungen zwischen Narkoseverlauf und Menge des eingedrungenen Narkotikums findet sich in Kurve 1, 2 und 3 jeweils auf der linken Seite dargestellt.

In genau der gleichen Weise, wie ich die Entstehung der Narkose bei den Tieren verfolgte, wollte ich nun auch noch den Ablauf der Erholung studieren. Zu diesem Zweck wurden je vier Tiere von gleichem Gewicht in die Lösungen der drei Narkotika gebracht. Ich wartete den Moment ab, bis bei jedem der zwölf Frösche jeweils das Stadium der tiefen Narkose eingetreten war. Es diente dieser Versuch also gleichzeitig als Kontrolle für den ersten. Es zeigte sich auch hier wieder übereinstimmend mit den Ergebnissen der Tabelle 1, daß bei Adalin die tiefe Narkose am schnellsten eintrat, durchschnittlich in 1 Stunde 50 Minuten (in den Versuch von Tabelle 1 in 1 Stunde 45 Minuten), während bei Neuronal und Bromural hierfür im Mittel 2 Stunden 20 Minuten und 2 Stunden 35 Minuten gebraucht wurden. (Nach Tabelle 1 2 Stunden 15 Minuten und 2 Stunden 20 Minuten.)

Nachdem dann dieser Zustand der tiefen Narkose erreicht war, wurden die Frösche in frisches Wasser gebracht, das alle 1/2 Stunden erneuert wurde, und während ihres Aufenthaltes daselbst wurden wieder die verschiedenen Narkosestadien kontrolliert. Nach 20 bis 30 Minuten Aufenthalt im frischen Wasser war bei allen Tieren die tiefe Narkose verschwunden, d. h. der Kneifreflex war wieder positiv. Es wurde deshalb von jeder Gruppe je ein Tier nach 30 Minuten herausgenommen und analysiert. Die Zahlen finden sich in Tabelle 2.

Tabelle 2.

Frosch Nr.	Gewicht des Tieres in g	Lösung	Zeit bis tiefe Narkose	Zeit im Wasser	Präparate gefunden in mg	Zeit in Wasser bis: Kneifreflex positiv	Korneal-reflex positiv	schwache Narkose verschwunden	Temperatur in °
42	44	Neuronal 0,2 : 400	2^h 25′	30′	11,40	20′	—	—	16
43			2^h 10′	50′	5,37	15′	25′	45′	
44			2^h 30′	2^h	1,49	25′	40′	1^h 20′	
45			2^h 15′	3^h	0,00	15′	40′	1^h 5′	
46	46	Adalin 0,2 : 400	1^h 55′	30′	7,40	30′	—	—	
47			1^h 50′	60′	4,00	25′	40′	1^h	
48			2^h	2^h	0,95	25′	40′	1^h	
49			1^h 45′	3^h	0,00	20′	45′	1^h 15′	
50	48	Bromural 0,2 : 400	2^h 40′	30′	8,00	20′	—	—	
51			2^h 40′	1^h 10′	3,00	30′	45′	1^h 15′	
52			2^h 35′	2^h	1,20	20′	50′	1^h 22′	
53			2^h 30′	3^h	0	20′	45′	1^h 20′	

Auch hierbei ergab sich entsprechend den Analysen des ersten Versuches, daß Neuronal in größter Menge eingedrungen war; die tiefe

Narkose verschwand schon bei 11—12 mg Gehalt des Körpers an diesem Stoff, während bei Bromural und Adalin derselbe Grad der Erholung erst bei etwa 8 mg auftrat. Es haben also die Tiere wohl wie im ersten Versuch bis zur tiefen Narkose von Neuronal etwa 13 mg aufgenommen, von Bromural und Adalin je etwa 9 mg. Gerade diese Entgiftungsversuche zeigen, wie außerordentlich empfindlich die Tiere auf jede Herabsetzung des Gehaltes an Narkotikum in ihrem Körper reagieren. Von jeder Gruppe wurde dann ein weiteres Tier nach etwa 1 Stunde herausgenommen, als der Kornealreflex wieder positiv war und nur noch schwache Narkose bestand. Dieses Stadium war durchschnittlich bei allen drei Substanzen in 1 Stunde erreicht. Dann wurden die Tiere, die nun allmählich wieder munter geworden waren, nach 2 und 3 Stunden analysiert, um zu erkennen, ob die letzten Reste des Narkotikums in der gleichen Zeit verschwinden, die zum Ansammeln der gleichen Menge nötig war. Die betreffenden Verhältnisse sind graphisch in den Fig. 1, 2, 3 dargestellt. Dabei ist vorausgesetzt, daß die Tiere während der Narkotisierung ungefähr die gleichen Mengen der drei Substanzen aufgenommen haben wie in Tabelle 1 angegeben; d. h. also für Neuronal etwa 13 mg für die beiden anderen je etwa 9 mg. Daß diese Annahme richtig ist, zeigen die Analysen nach 30′ Aufenthalt in frischem Wasser.

Es ist begreiflich, daß auf den beiden Kurven die entsprechenden Punkte der Narkosenstadien nicht genau in die gleiche Höhe fallen, weil es sich ja im ersteren Fall um die Feststellung des Eintretens, im letzteren um die des Verschwindens des betreffenden Narkosestadium handelt. Es können deshalb auch die in den verschiedenen Stadien gefundenen Mengen der Narkotika keine völlige Übereinstimmung mit dem entsprechenden Moment des Narkoseeintrittes zeigen.

Sieht man von den kleinen Schwankungen ab, so kann man sagen, daß unter genau gleichen Bedingungen der Vorgang der Vergiftung und Entgiftung ungefähr gleichartig verläuft, und zwar sowohl in bezug auf die zur Erzielung einer gewissen Narkosetiefe nötige Zeit, wie auch in bezug auf die hierfür jeweils gefundene, also wohl maßgebende Menge des betreffenden Narkotikums.

Nach diesen Feststellungen prüfte ich den Einfluß verschiedener Temperaturen auf den zeitlichen Ablauf der Narkose und die jeweils auch hierbei gefundenen, bzw. für die Vergiftung maßgebenden Mengen der Narkotika. Es wurden zehn Frösche von demselben Gewicht in zwei Gruppen von je fünf Stück in Neuronallösung 0,2 : 400 gebracht. Bei der ersten Gruppe betrug die Temperatur des Wassers 6°, bei der zweiten 26°. Genau wie in Versuch 1 wurden auch hier

die Tiere nach $^1/_2$, 1, $1^1/_2$, 2 und 3 Stunden herausgenommen und analysiert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengestellt, wobei zum Vergleiche die Resultate des Versuches bei 16° aus Tabelle 1 mit hereingesetzt sind. Genau in der gleichen Weise wurden die Versuche mit Adalin durchgeführt, weil sich zwischen diesen beiden Präparaten die größten Differenzen ergeben hatten (Tabelle 4). Die erhaltenen Zahlen zeigen uns deutlich, daß die Temperatur einen bedeutenden Einfluß hat in bezug auf die Schnelligkeit des Narkoseeintrittes. Bei 26° ist die zum Eintritt der verschiedenen Narkose-

Tabelle 3.

Frosch Nr.	Gewicht des Tieres in g	Lösung	Zeit in Stunden	Präparate gefunden in mg	Zeit bis schwache Narkose	Zeit bis Korneal-reflex negativ	Zeit bis tiefe Narkose	Temperatur in °
27	44	Neuronal 0,2 : 400	$^1/_2$	0,90	—	—	—	16
28			1	4,50	55′	—	—	
29			$1^1/_2$	6,15	50′	1^h 30′	—	
30			2	9,86	1^h	1^h 35′	—	
31			3	13,00	55′	1^h 25′	2^h 15′	
54			$^1/_2$	1,70	—	—	—	26
55			1	4,98	40′	—	—	
56			$1^1/_2$	10,23	40′	1^h 5′	—	
57			2	12,15	40′	1^h 7′	1^h 46′	
58			3	14,49	40′	1^h 10′	1^h 40′	
59			$^1/_2$	0,77	—	—	—	6
60			1	2,00	—	—	—	
61			$1^1/_2$	4,25	1^h 20′	—	—	
62			2	7,49	1^h 18′	—	—	
63			3	10,90	1^h 23′	2^h 5′	3^h	

stadien nötige Zeit, sowohl bei Neuronal als bei Adalin, bedeutend abgekürzt gegenüber der Normaltemperatur von 16°, und noch viel größer ist der Unterschied bei 6°. Ich war nun sehr gespannt auf die entsprechenden Analysenergebnisse. Dieselben sind in dem Sinne ausgefallen, daß demselben Narkosezustand auch die gleiche Menge an gefundenem Narkotikum entsprach, unbekümmert um die Zeit, die zu dessen Eindringen nötig gewesen war. Wenn bei den einzelnen Zeitpunkten, an denen die Analysen vorgenommen wurden, nicht genau die der jeweiligen Narkosetiefe entsprechenden Zahlen gefunden wurden, so hängt dies einfach damit zusammen, daß in dem Zwischenraum von $^1/_2$ Stunde die viel raschere Wirkung bei 26° eben

auch ein viel rascheres Eindringen des Stoffes zur Ursache hatte, so daß der genaue Zeitpunkt der betreffenden Narkosetiefe nicht erfaßt wurde. Trägt man dagegen die Narkosegrade in zeitlicher Hinsicht und die gefundenen Giftmengen auf eine Kurve auf (Kurve 4 und 5), so sieht man sehr hübsch, wie die schnellere Wirkung genau parallel geht mit der schnelleren Resorption und umgekehrt. Es liegen daher die Punkte für den gleichen Narkosegrad fast auf einer Horizontalen, entsprechend den auf der Ordinate eingetragenen Analysenergebnisse. Einem bestimmten Narkosegrad entspricht also trotz

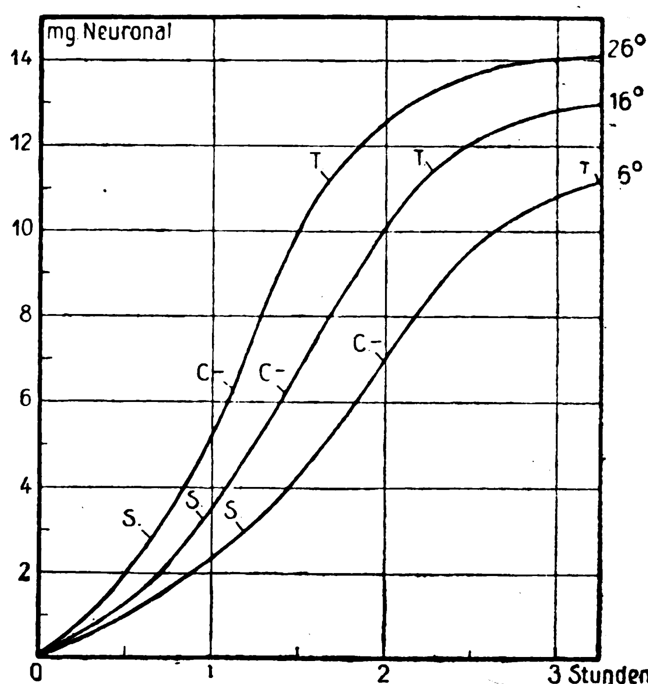
Tabelle 4.

Frosch Nr.	Gewicht des Tieres in g	Lösung	Zeit in Stunden	Präparate gefunden in mg	Zeit bis schwache Narkose	Zeit bis Kornealreflex negativ	Zeit bis tiefe Narkose	Temperatur in °
32	46	Adalin 0,2:400	1/2	0.89	—	—	—	16
33			1	2,79	1h	—	—	
34			1 1/2	6.83	55′	1h 20′	—	
35			2	7,72	1h	1h 15′	1h 45′	
36			3	9,36	1h	1h 15′	1h 50′	
64			1/2	1.60	—	—	—	26
65			1	6,60	35′	55′	—	
66			1 1/2	8.63	40′	1h	1h 5′	
67			2	9,15	35′	55′	1h 10′	
68			3	10,98	35′	55′	1h 5′	
69			1/2	0,86	—	—	—	6
70			1	1,78	—	—	—	
71			1 1/2	5.00	1h 15′	—	—	
72			2	6,66	1h 20′	1h 35′	—	
73			3	7,84	1h 15′	1h 35′	2h 20′	

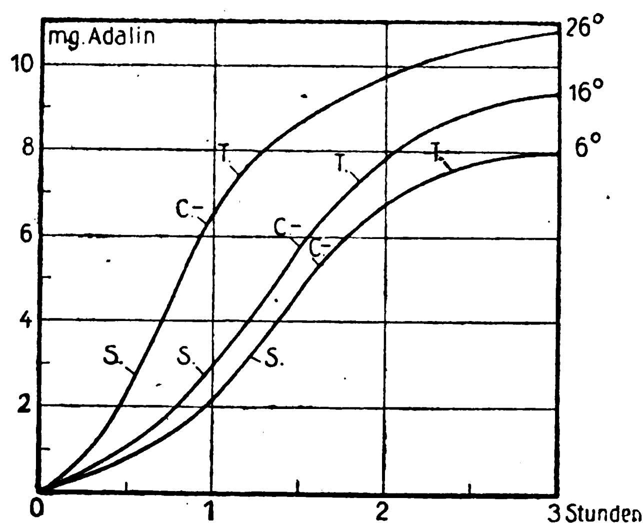
den verschiedenen Bedingungen derselbe Giftgehalt an Narkotikum im Körper. So verschwindet z. B. der Kornealreflex unter Adalin bei 6,60, 6,83, 6,66 mg, während die entsprechenden Zeiten betragen: 55 Minuten, 1 Stunde 20 Minuten, 1 Stunde 35 Minuten, je nach der Temperatur der Lösung. Auch hier zeigt sich wieder, daß von Neuronal viel größere Mengen resorbiert werden müssen, um denselben Narkosegrad zu erzielen als bei Adalin.

Nachdem nun die Beziehung zwischen Giftgehalt und Narkosetiefe unter verschiedenen Bedingungen studiert war, brachte ich dazu in Relation den Verteilungskoeffizienten der drei Mittel zwischen Öl und Wasser. Bei den diesbezüglichen Versuchen der früheren Autoren

ist nicht genügend Rücksicht genommen worden auf die Konzentrationen, die in Experimenten in vitro angewendet wurden und die



Kurve 4. S = schwache Narkose. C- = Kornealreflex negativ. T = tiefe Narkose.



Kurve 5. S = schwache Narkose. C- = Kornealreflex negativ. T = tiefe Narkose.

beim Tierversuch vorlagen. Es sagt diesbezüglich S. Loewe (a. a. O. S. 201) ganz richtig: »Anstatt festzustellen, daß die Kurve der Abhängigkeit der aus dem einen Lösungsmittel in das andere auf-

genommenen Stoffmenge von der Konzentration eine lineare ist, wurde einfach der Quotient aus der aufgenommenen und zurückgebliebenen Menge für einen bestimmten Punkt der Kurve ermittelt und dieses Verhältnis auf Grund einer höchst unstatthaften Interpolation zwischen dem Nullpunkt und einem einzigen experimentell ermittelten Punkt als Verteilungkoeffizient ausgegeben!« Ich habe deshalb für die Ausschüttelungsversuche die Konzentration der Stoffe Neuronal und Adalin so gewählt, daß sie genau den Verhältnissen im Tierversuch entsprachen. Es wurden also Lösungen von 0,2 g auf 400 Wasser hergestellt und diese mit dem gleichen Volumen Olivenöl je 2 Stunden lang geschüttelt und nach Trennung der Schichten sowohl im Öl wie im Wasser die Stoffmenge bestimmt und daraus der Quotient berechnet. Da während der Tierexperimente von den 200 mg Adalin, die sich anfänglich in der Lösung befanden, am Ende des Versuches nur 8—9 mg im Tierkörper verschwunden waren, so kann man von einer wesentlichen Änderung der Konzentration während des Versuches nicht reden. Entsprechend den Versuchen mit verschiedenen Temperaturen wurden auch hier die Ausschüttelungen bei 6, 16 und 26° vorgenommen und die Flüssigkeiten bis zur Klärung bei der gleichen Temperatur stehen gelassen. Es wurden folgende Werte für den Verteilungskoeffizienten erhalten:

	6°	16°	26°
Neuronal	2,4	2,6	3,6
Adalin	3,1	3,3	3,5

Die Fettlöslichkeit des Adalins ist also bei den tieferen Temperaturen etwas größer, bei 26° sind die Quotienten sich fast gleich. Der Unterschied bleibt aber im Tierexperiment bei allen Temperaturen bestehen: Neuronal wirkt schwächer, d. h. es braucht wesentlich größere Mengen im Tierkörper, um dieselbe Narkosetiefe zu erzielen. Hier stoßen wir nun auf eine gewisse Schwierigkeit in der Deutung der Ergebnisse. Bei 6 und 16° ist der Quotient für Adalin ziemlich größer als für Neuronal; nun gehen aber unter gleichen Bedingungen in der gleichen Zeit mehr Neuronalmengen in den Körper über als Adalin, nur wirken sie weniger intensiv. Zweifelsohne ist aber die Resorption bei dieser Versuchsanordnung auch schon an eine gewisse Lipoidlöslichkeit gebunden; denn wie später gezeigt wird, geht bei gleicher Konzentration bei viel längerem Aufenthalt der Tiere in der Lösung von BrNa gar nichts in den Körper über. Ist nun diese Lipoidlöslichkeit, welche die Resorption ermöglicht, eine andere als die, welche das Eindringen ins zentrale Nervensystem und damit die

Narkose bedingt? Diese Frage wäre sofort zu entscheiden, wenn das zentrale Nervensystem des Frosches so voluminös wäre, daß eine Analyse desselben einwandfrei möglich wäre; das ist aber nicht der Fall. Wie bereits bemerkt, gehen ölunlösliche Salze unter gleichen Bedingungen nicht in den Froschkörper über. Eine Lösung von 0,1 g NaBr auf 400 Wasser enthält etwa die gleiche Brommenge wie die Lösung der verwendeten Narkotika. Es wurden fünf Frösche von 48 g Gewicht bei 16° ½, 1, 1 ½, 2 und 3 Stunden in dieser Lösung belassen und je nach obigen Zeiten analysiert. Bei keinem der Tiere konnte eine Spur Br nachgewiesen werden; natürlich war auch keinerlei Narkose vorhanden.

Als ich dann die Lösung 20mal stärker machte, d. h. 2,0 NaBr und MgBr auf 400 Wasser nahm, ergaben sich bei einem Aufenthalt von 6 Stunden bei einem Frosch 1,98, bei einem andern 2,6 mg der betreffenden beiden Salze im Körper, aber ohne jede Narkoseerscheinung.

Es ist also technisch unmöglich, beim Frosch den Verteilungsquotienten der betreffenden Substanz analytisch in Beziehung zu deren Konzentration im Gehirn zu bringen. Was feststeht ist folgendes: Obschon der Verteilungsquotient von Neuronal und Adalin bei verschiedenen Temperaturen sich erheblich verschiebt, zeigen die bei den entsprechenden Temperaturen ausgeführten Froschversuche keine Unterschiede im Verlauf der Narkose. Es braucht dieselbe Menge des Narkotikums im Gesamtkörper des Tieres, um die gleiche Narkosetiefe zu erzielen, ob nun der Quotient bei der betreffenden Temperatur größer oder kleiner sei. Lediglich die Schnelligkeit, mit der das Narkotikum in den Körper eindringt, nimmt mit der höheren Temperatur zu und täuscht dadurch eine größere Giftwirkung vor.

Das ist ein sehr wichtiger Umstand, der bei früheren Versuchen über Narkose bei verschiedenen Temperaturen übersehen worden ist. Hierauf sind z. T. wohl unrichtige Schlußfolgerungen zurückzuführen. Man hat somit den Eindruck, daß das zentrale Nervensystem des Tieres aus dem jeweils im Gesamtkörper vorhandenen Narkotikum einen aliquoten Teil aufnimmt und dementsprechend narkotisiert wird, daß aber der Verteilungsquotient für diese Aufnahme ins Gehirn toxisch nicht maßgebend ist. Diese Verhältnisse werden uns erst recht verständlich auf Grund der später folgenden klaren Ergebnisse beim Warmblüter.

Um aber wenigstens auch beim Frosch einen Versuch zur Entscheidung der Frage zu machen, ob das betreffende Narkotikum sich

quantitativ in besonderer Weise am Gehirn fixiere, habe ich noch folgendes Experiment ausgeführt. Bei den Versuchen von Issekutz[1]) hatte sich ergeben, daß das Herz bei zweizeitiger Digitalisvergiftung eine gewisse Giftmenge spezifisch speichert, bzw. dafür empfindlich bleibt, so daß eine nachfolgende Vergiftung viel rascher, bzw. mit kleineren Dosen den toxischen Effekt herbeiführt. Ich habe eine Lösung von 0,05 Adalin auf 400 Wasser hergestellt, also 4 mal schwächer wie die frühere, und fünf Frösche in solche Lösung gebracht. Erst nach 8 Stunden war die schwache und nach 10 Stunden die tiefe Narkose erreicht. Die Analyse ergab aber, daß trotz dieser 5 mal längeren Zeitdauer ungefähr die gleiche Menge des Narkotikums zur Zeit der tiefen Narkose gefunden wurde, wie bei den höheren Konzentrationen. Würde es sich um eine spezifische Lipoidlöslichkeit handeln, so hätte die minimale Gehirnmenge schon längst vorher Material und Zeit gehabt, um sich mit dem Narkotikum, das im Körper ja bereits vorhanden, zu sättigen. Aber auch hier war wieder ein bestimmter Schwellenwert im Gehalt des Gesamtkörpers notwendig für den Eintritt der Narkose (Tabelle 5).

Tabelle 5.

Frosch Nr.	Gewicht des Tieres in g	Lösung	Zeit in Stunden	Präparate gefunden in mg	Zeit bis schwache Narkose	Zeit bis Korneal-reflex negativ	Zeit bis tiefe Narkose	Temperatur in °
79	46	Adalin 0,05 : 400	4	1,42	—	—	—	16
80			6	2,97	—	—	—	
81			8	6,83	6h 30′	—	—	
82			10	8,97	6h 35′	9h	10h	
83			14	11,67	6h 40′	9h	10h	

Wie wertvoll und notwendig andererseits ein gewisser Grad von Fettlöslichkeit für das Eindringen der betreffenden Substanz in den Froschkörper überhaupt ist, zeigen deutlich die Zahlen der Tabelle 5. Aus der Lösung des Narkotikums haben in 10 Stunden zur Zeit der tiefen Narkose die Frösche mehr an Adalin aufgenommen, als einer gleichmäßigen Verteilung des Stoffes zwischen Wasser und Tierkörper entsprochen hätte. Der Gehalt von 8,97 mg Adalin würde bei gleicher Verteilung einen ursprünglichen Gehalt der Lösung von 78 mg vorausgesetzt haben, während nur 50 mg darin enthalten waren.

1) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 78, S. 155, 1915.

Tabelle 6.

Frosch Nr.	Gewicht des Tieres in g	Lösung	Zeit bis tiefe Narkose	Zeit in Wasser bis Kneifreflex positiv	Zeit in Wasser bis Kornealreflex positiv	Lösung	Zeit in Stunden	Zeit bis Kornealreflex negativ	Zeit bis tiefe Narkose	Präparate gefunden in mg	Temperatur in °
74	46	Adalin 0,2 : 400	1^h 25′	—	—	—	—	—	—	7,68	15
75			1^h 30′	25′	45′	—	—	—	—	5,46	
76			1^h 30′	35′	45′	Adalin 0,05 : 400	1	—	—	6,14	
77			1^h 45′	25′	50′		3	—	—	6,86	
78			1^h 40′	30′	45′		6	5^h	6^h	8,90	

Nachdem nun das Verhalten der Tiere in dieser schwachen Lösung festgestellt war, wurden fünf andere gleich schwere Tiere in die stärkere Lösung von 0,2 : 400 gebracht. Ich wartete, bis bei jedem einzelnen der Zustand der tiefen Narkose eingetreten war, was in ziemlicher Übereinstimmung mit den früheren Ergebnissen nach durchschnittlich 1 Stunde 33 Minuten der Fall war. Man konnte nach allen bisherigen Erfahrungen mit Bestimmtheit annehmen, daß auch der Adalingehalt des Tierkörpers derselbe sein werde, wie bei den früheren Versuchen, d. h. um etwa 8,0 mg herum liegen werde. Zur Sicherheit wurde eines der Tiere doch noch analysiert, der Befund war 7,68 mg (Tabelle 6). Die übrigen vier Tiere wurden nun in frisches Wasser gebracht, bis die tiefe Narkose verschwunden und bis der Kornealreflex wieder positiv geworden war. In Übereinstimmung mit den Versuchen in Tabelle 2 war dies in etwa 42 Minuten der Fall. Nun wurde wieder eines der Tiere herausgenommen und analysiert; die Adalinmenge betrug noch 5,46 mg. Also aus dieser Menge hatte das etwa 5 cg wägende Gehirn nicht die Fähigkeit, die zur Narkose notwendige Konzentration zu fixieren. Nun wurden die drei anderen Tiere in die oben erwähnte schwache Adalinlösung 0,05 : 400 gebracht. Hätte nun eine spezifische Fähigkeit des Gehirns zur Adsorption vorgelegen, so hätte in kurzer Zeit sich die Narkose wieder einstellen müssen. Das war aber nicht der Fall, wie Tabelle 6 zeigt. In Übereinstimmung damit ergaben die Analysen nach 1 und

3 Stunden Einwirkung erst einen Gehalt bis zu 6,8 mg Adalin im Körper, und erst nach 6 Stunden Aufenthalt war die tiefe Narkose und der diesem Zustand entsprechende Gehalt von 8,9 mg Adalin erreicht. Die zweizeitige Vergiftung ergibt also keine erhöhte Empfindlichkeit bzw. Wirkung, sondern auch hier hängt der Verlauf, bzw. der Eintritt der tiefen Narkose nur wieder von der in den Gesamtkörper übergegangenen Menge des Narkotikums ab, von der offenbar das Gehirn seinen Narkosezustand abhängig macht, sei es bei der Vergiftung, sei es bei der Entgiftung.

Versuche mit Meerschweinchen.

Zweck dieser Versuche war, das festzustellen, was bei den Fröschen aus anatomischen Gründen nicht möglich gewesen war: Die quantitative Verteilung des Narkotikums im Körper während den verschiedenen Phasen der Narkose. Die Tiere erhielten 18 mg Neuronal oder Bromural pro 100 g Gewicht. In einer Reihe von Vorversuchen hatte sich gezeigt, daß dies die richtige Dosis war, um einen Schlafzustand von 3—4 Stunden herbeizuführen. Ich habe Neuronal und Bromural gewählt, weil diese beiden Substanzen chemisch stark voneinander differenziert sind, während Adalin dem Neuronal viel näher steht. Die Verabreichung geschah als intramuskuläre Injektion am Oberschenkel. Die Hautstelle wurde vorher rasiert, um sicher nichts von der Injektion zu verlieren, und zwar ließ sich die betreffende Menge Neuronal lösen in einem warmen Gemenge von 0,3 ccm Alkohol + 2,7 ccm Wasser. Bei Bromural zeigten sich große Schwierigkeiten für die Löslichmachung. Schließlich gelang es ebenfalls eine Lösung herzustellen auf folgende Weise: Bromural wird in 0,3 ccm Alkohol gelöst, dazu kommt 1 ccm Glykol + 1 ccm heißes Wasser. In diesem Gemenge bleibt das Bromural gelöst, falls die Abkühlung nicht unter 30° C geht. Durch besondere Versuche wurde noch festgestellt, daß dieses Lösungsmittel, allein eingespritzt, nicht die geringste narkotische Wirkung hatte, wie dies auch zu erwarten war.

Der einzelne Versuch gestaltete sich folgendermaßen: Tiere von etwa 300 g Gewicht bekamen die betreffende Dosis eingespritzt: Etwa 5 Minuten nach der Injektion begannen die Tiere zu zittern, nach etwa 20 Minuten schlossen sie die Augen und ließen sich auf die Seite legen. Der Kornealreflex war nie ganz erloschen. Dieser Zustand dauerte 3—4 Stunden, dann richteten die Tiere sich wieder auf und fingen an sich zu bewegen. Während des Schlafes wurde die Abkühlung durch Bedecken möglichst vermieden. In verschiedenen

Zwischenräumen nach der Injektion wurde die Carotis der Tiere freigelegt, durchschnitten und so die spontane Verblutung herbeigeführt. Das bloße Durchschneiden des Halses gibt ein viel schlechteres Resultat punkto Ausblutung. Das Blut wurde sorgfältig in einem Meßzylinder aufgefangen, in dem sich etwas Ammoniumoxalat befand und nach Zusatz von etwa 1,5 g Natriumsuperoxyd in der früher beschriebenen Weise in der Nickelschale zerstört. Ebenso wurden analysiert das feucht gewogene Gehirn und die Leber sowie der gesamte Magen-Darmkanal samt Inhalt plus Harn. Nach Herausnahme der betreffenden Organe wurde das Hinterbein etwa 1 cm oberhalb der Injektionsstelle amputiert. Die Injektion selber war stets zentrifugal ausgeführt worden. Die Extremität wurde ebenfalls analysiert um das noch nicht resorbierte Quantum des Narkotikums feststellen zu können.

Um mich vorerst einmal zu überzeugen, inwieweit die Methode quantitativ arbeite, machte ich einige Versuche, bei denen das gesamte Tier analysiert wurde. Besonders große Tiere wurden eingespritzt; im Stadium der Narkose wurden Carotis und Jugularis freigelegt, in beide Kanülen eingebunden und nun die Entblutung begonnen unter gleichzeitiger Injektion der gleichen Menge warmer Ringerlösung, die durch Gelatinezusatz isoviskös gemacht worden war. Dann wurden analysiert: Gehirn, Leber, Magen-Darm + Harn, Gesamtblut und der ganze übrige Körper. Als Beispiel diene das folgende Protokoll:

Meerschweinchen, 638 g Gewicht.

Um 2^h Injektion von 115 mg Neuronal, $2^h\,28'$ Beginn des Schlafes, $4^h\,30'$ Kanülen eingebunden, $4^h\,50'$ bis 5^h Entblutung.

Wiedergefunden:

im Gehirn	0,486 mg	Neuronal	= 0,14 mg	pro	Gramm	Gewicht
in der Leber . .	9,100 »	»	= 0,21 »	»	»	»
im Darm	13,460 »	»	= 0,16 »	»	»	»
» Bein	6,970 »	»				
» Blut	14,400 »	»	= 0,314 »	»	»	»
» übrigen Körper	65,100 »	»				
	109,516 mg = 95,3 %.					

Der Gehalt des Blutes wurde ermittelt, indem die Menge Neuronal in 5 ccm reinem Blut bestimmt und daraus der Gehalt des Gesamtblutes = $^1/_{13}$ des Körpergewichtes berechnet, wurde. Die analytische Technik ist also vollkommen genügend exakt zur Lösung der in Betracht kommenden Fragen. Ferner hat dieser Versuch auch

gezeigt, daß das Gehirn und die Leber, welche ja praktisch blutleer waren infolge der Durchspülung, doch noch Neuronal enthielten. Es beweisen also diese Versuche, daß die im Gehirn und in der Leber gefundene Neuronalmenge nicht etwa zurückzuführen ist auf geringe Mengen dort zurückgebliebenen Blutes, sondern sich wirklich im Organ selber befand.

In der Tabelle 7 finden sich die Analysenergebnisse der Versuche mit Neuronal und in Tabelle 8 die mit Bromural. Der besseren Übersicht halber habe ich die erhaltenen Zahlen in Kurven wiedergegeben (Kurve 6 und 7). Man erhält so ein recht anschauliches Bild über die Verteilung des Narkotikums in den verschiedenen Narkosestadien. Die beiden senkrechten Linien zeigen den Beginn und das

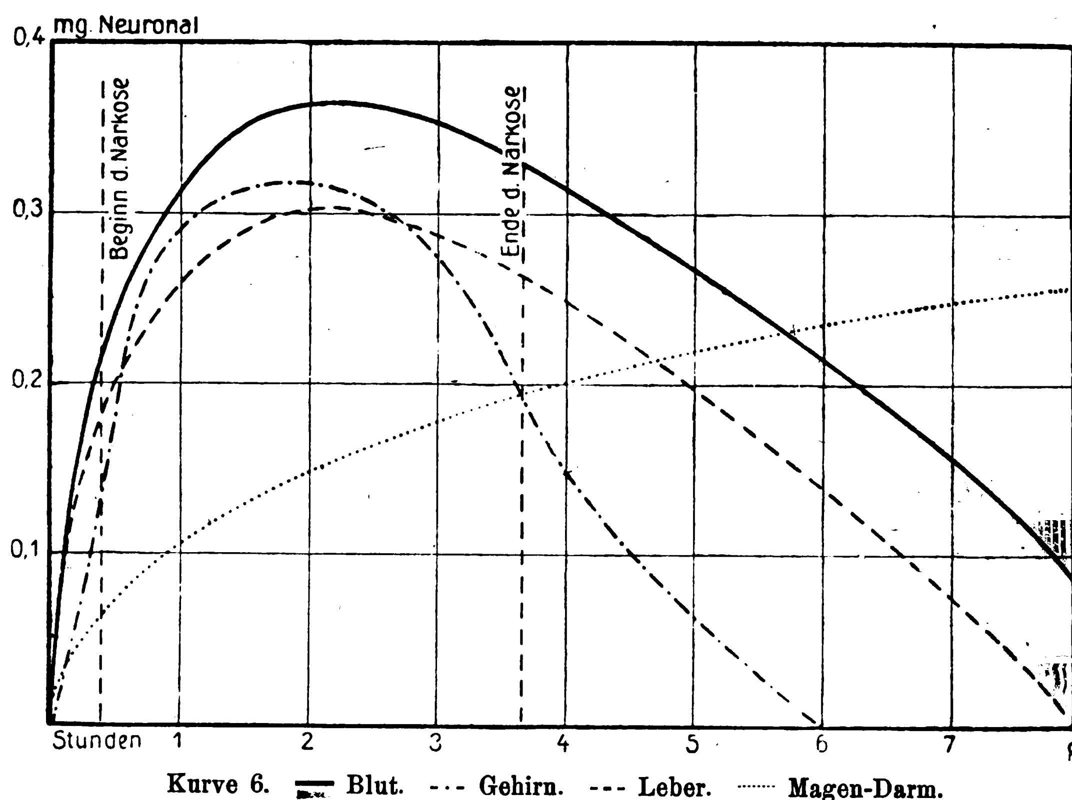
Tabelle 7.

Meerschweinchen Nr.	Gewicht des Tieres in g	Zeit	Resorbiert	Neuronal gefunden pro Gramm Gewicht				Datum
				Gehirn in mg	Leber in mg	Blut in mg	Magen und Darm in mg	
I.	335	20′	56 %	0,12	0,17	0,168	0,05	25. X. 1917
II.	300	40′	74 »	0,25	0,248	0,268	0,10	28. XI. 1917
VI.	280	1^h 15′	78 »	0,32	0,30	0,345	0,125	3. XII. 1917
V.	310	2^h	83 »	0,32	0,322	0,376	0,151	23. XI. 1917
IV.	300	3^h	91 »	0,283	0,285	0,327	0,153	19. XI. 1917
III.	330	6^h	97 »	0,0	0,124	0,215	0,250	12. XI. 1917
VII.	280	8^h	99 »	0,0	0	0,090	0,233	10. XII. 1917

Tabelle 8.

Meerschweinchen Nr.	Gewicht des Tieres in g	Zeit in Stunden	Resorbiert	Bromural gefunden pro Gramm Gewicht				Datum
				Gehirn in mg	Leber in mg	Blut in mg	Magen und Darm in mg	
X.	290	1	73,6 %	0,26	0,246	0,309	0,115	17. V. 1918
XI.	280	1½	77,6 »	0,295	0,280	0,314	0,111	25. V. 1918
XII.	280	2	80,1 »	0,289	0,290	0,310	0,138	29. V. 1918
XIII.	308	3	84,3 »	0,250	0,277	0,30	0,175	4. VI. 1918
XIV.	300	6	92,2 »	0,0	0,125	0,225	0,207	6. VI. 1918
XV.	305	8	98,1 »	0,0	0,025	0,135	0,262	9. VI. 1918

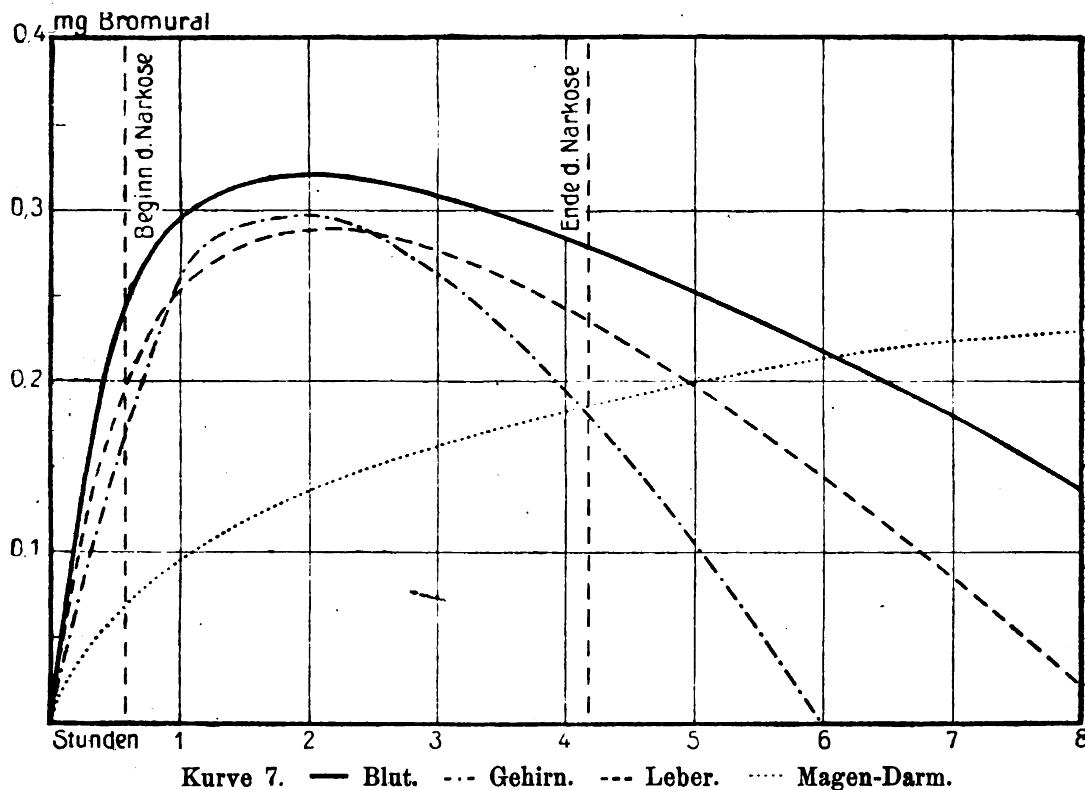
Ende der Narkose. Das Auffallendste an diesen Ergebnissen ist, daß während der ganzen Narkosedauer die größte Menge des Narkotikums sich im Blut befindet, und daß ziemlich parallel, aber quantitativ zurückgedrängt damit die Kurve der im Gehirn und der Leber gefundenen Mengen verläuft. Gerade umgekehrt verläuft die Ausscheidungskurve. Man hat den zwingenden Eindruck, daß der Gehalt der Organe an dem Narkotikum einfach abhängig ist von dem Gehalt im Blut, und daß das Gehirn hierbei



Kurve 6. —— Blut. - · - Gehirn. - - - Leber. ······· Magen-Darm.

keine besondere Ausnahme macht, daß man also nicht wohl von einer besonderen Anhäufung des Narkotikums im Gehirn auf Grund der besonderen Löslichkeit desselben in den Gehirnlipoiden reden könne. Offenbar hat das Mittel dank seiner Fettlöslichkeit die Eigenschaft, in die Gewebszellen oder deren Membranen eindringen zu können, wie sich dies ja auch schon bei den Aufnahmen in den Froschkörper gezeigt, aber es scheinen sich in dieser Hinsicht die Zellen der Leber und des Gehirns ungefähr gleich zu verhalten, und jedenfalls nehmen beide Organe nicht so viel pro Gewichtseinheit von dem Narkotikum auf, als ihnen der Gehalt des Blutes an dem-

selben erlauben würde. Vergleicht man damit die Fähigkeit des Froschkörpers (Tabelle 5), aus einer sehr verdünnten Adalinlösung (0,05 : 400) das Narkotikum in relativem Übergewicht aufzunehmen, so drängt sich der Schluß auf, daß das Blut dem Gehirn gegenüber nicht etwa nur als eine wässerige Salzlösung aufzufassen ist, sondern auch schon als ein wässerige Lösung von Eiweiß und Lipoiden, die für die Abgabe des Narkotikums an die Gewebszellen eine starke Konkurrenz bildet. Diese letztere kommt deutlich zum Ausdruck in



Kurve 7. —— Blut. -·- Gehirn. --- Leber. ····· Magen-Darm.

dem Umstand, daß während des ganzen Narkoseverlaufes das Blut reicher ist an dem betreffenden Stoff als das Gehirn.

Mit dieser zahlenmäßigen Feststellung, daß das Gehirn keine quantitativ besondere Fähigkeit besitzt, auf Grund seiner Lipoide chemische Stoffe, welche sich durch Fettlöslichkeit auszeichnen, in sich aufzulösen, scheint es mir notwendig, die Narkosetheorie, insofern sie auf diese Lipoidlöslichkeit aufgebaut ist, zu modifizieren. Ich folge damit der Auffassung von S. Loewe (a. a. O. S. 203—204). Die funktionelle Änderung, d. h. die Narkose, geht somit offenbar parallel dem Gehalt des Blutes an dem betreffenden Narkotikum, wie man

dies ja bei der Inhalationsmethode fast ad oculos demonstrieren kann. Sowie der Spiegel des Narkotikums im Blut unter eine gewisse Höhe sinkt, so gibt auch das Gehirn rasch wieder von dem adsorbierten Narkotikum ab, und wenn diese Abgabe einen gewissen Grad erreicht hat, hört die Narkose auf. Immer aber steht der Gehalt des Blutes an Narkotikum über dem des Gehirns. Dieses Verhalten scheint eine Eigentümlichkeit der Körper der Fettreihe zu sein; Alkaloide, z. B. Morphin und Atropin, verschwinden sehr rasch aus dem Blut; der Wirkungsmechanismus ist also hier ein anderer. Wenn nun die Funktion der Leber trotz der ebenfalls bedeutenden Adsorption des Narkotikums daselbst nicht gestört ist, die des Gehirns aber sehr stark, so muß das Wesen der Narkose in einer besonderen qualitativen Empfindlichkeit des Gehirns beruhen, nicht aber in einer quantitativen Massenspeicherung des Narkotikums daselbst. Welche chemisch-physikalische Unterlage dieser erhöhten Empfindlichkeit zugrunde liegt, kann ich nicht sagen; möglich daß die experimentell durch Loewe nachgewiesene Permeabilitätsänderung das Maßgebende ist, wofür dann allerdings noch zu beweisen wäre, warum die Leberzellen diese funktionelle Veränderung nicht erleiden. Bis jetzt ist es wenigstens noch nie aufgefallen, daß die Leberfunktion auch nur annähernd durch ein Narkotikum der Fettreihe so gestört wird, wie die Gehirnfunktion. So wäre dann die Erhaltung der Lipoidtheorie möglich, indem sie von einer quantitativen zu einer qualitativen würde. Mit diesen Ergebnissen am Warmblüter lassen sich nun auch die Analysenresultate beim Frosch völlig erklären. Aus denselben ging deutlich hervor, daß eine ganz bestimmte Menge des Narkotikums im Tierkörper vorhanden sein mußte, um einen bestimmten Grad der Narkose zu bewirken. Wir sehen, daß bei einem Gehalt von etwa 6 mg Neuronal noch keine tiefe Narkose auftritt. Da nun aber das zentrale Nervensystem des Frosches nicht einmal $^1/_{500}$ des Tiergewichtes ausmacht, so ergibt sich rechnerisch, daß die 6 mg Neuronal längst hinreichen müßten, um die volle Narkose herbeizuführen, falls wirklich das Gehirn ein besonderes Speicherungsvermögen besitzen würde. Die tiefe Narkose tritt aber erst ein, wenn der Gehalt des Gesamtkörpers auf etwa 12 mg Neuronal gestiegen ist, d. h. wenn der Gehalt des Blutes so stark gestiegen ist, daß das Gehirn die genügende Menge des Mittels adsorbieren muß.

Obgleich meine Untersuchungen zu einer Ablehnung der ursprüngchen Lipoidtheorie führen, bleibt doch die enorme Bedeutung derselben als Arbeitshypothese bestehen, wie dies Cloetta[1]) schon vor

1) Cloetta, Arch. internat. de Pharmacodynamie et de Thérapie Bd. XVII, S. 3.

12 Jahren formulierte: »Sie hat so fruchtbar auf die Pharmakologie eingewirkt, daß es daneben gleichgültig erscheint, ob sie als wesentliche Narkosetheorie sich behaupten kann.«

Zusammenfassung.

Aus einer wässerigen Lösung von Neuronal, Adalin, Bromural nehmen Frösche ein bestimmtes Quantum des Narkotikums auf. Den verschiedenen Stadien der Narkose entspricht jeweils ein bestimmter Gehalt des Tierkörpers an dem Narkotikum.

Werden die narkotisierten Tiere in frisches Wasser gebracht, so geht die Entgiftung den umgekehrten Weg wie die Vergiftung.

Bei höherer Temperatur tritt die Narkose schneller ein wegen des rascheren Eindringens des Narkotikums in den Körper. Aber auch hier bleibt die Beziehung zwischen Narkosetiefe und resorbierter Menge konstant, obwohl der Verteilungsquotient Öl/Wasser für die höhere Temperatur sich ändert.

Bei unterbrochener bzw. wiederholter Vergiftung läßt sich kein spezifisches Bindungsvermögen des Gehirns nachweisen.

Bei der Narkose des Warmblüters durch Neuronal und Bromural ergibt die zu verschiedenen Zeiten der Narkose vorgenommene Analyse von Blut, Gehirn, Leber und Magen-Darm, daß stets die größte Menge des Narkotikums im Blute sich befindet. Ungefähr parallel damit geht der Gehalt des Gehirns und der Leber, nur absolut geringer. Infolge dieser Befunde kann man die Lipoidtheorie nicht mehr als quantitative Erklärung der Narkose betrachten, wohl aber als qualitative, indem die Gehirnlipoide eine größere Empfindlichkeit für das Narkotikum zeigen als andere Gewebszellen.

XIX.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Breslau.
(Direktor: Prof. Pohl.)

Zur Kenntnis des Einflusses der Ernährung auf die Suprareninglukosurie.

Von
Johannes Biberfeld.

Die in der Literatur zu findenden Angaben über den Einfluß, den Ernährung und Ernährungszustand der Versuchstiere auf das Zustandekommen der Glukosurie nach Adrenalininjektion besitzen, sind nicht gleichlautend. So berichtet L. Blum[1]), der Entdecker dieses Phänomens, er habe beim Hunde nach reiner Fleischnahrung bis zu 4% Dextrose im Harn gefunden, bei Kaninchen, die ein kohlehydratreiches Futter erhielten, bis zu 6%. Von acht Hungerhunden lieferten zwei noch nach längerem Hungern größere Mengen von Dextrose, die anderen »keine oder nur geringfügige Quantitäten von Glukose« (S. 623). — Herter und Richards geben ebenfalls an[2]), daß hungernde (oder durch Phlorhizin des Glykogens beraubte) Hunde keine Adrenalinglukosurie zeigen; und Ritzmann[3]) fand, daß die bei intravenösem Einlauf sehr dünner Adrenalinlösungen auftretende Glukosurie im quantitativen Verhältnis zum Glykogenreichtum der Tiere stehe. — Im Gegensatze hier-

1) L. Blum, Pflügers Archiv Bd. 90, S. 621: Weitere Mitteilungen zur Lehre v. d. Nebennierendiabetes. — B. hat Extrakte aus Hammelnebennieren benutzt, also wahrscheinlich große Adrenalinmengen injiziert.

2) S. bei Biedl, Innere Sekretion, 2. Aufl., Bd. I, S. 494.

3) H. Ritzmann, Über den Mechanismus der Adrenalinglukosurie. Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 61, S. 231.

zu hat L. Pollak[1]) selbst bei Kaninchen, die durch Hungern und stundenlange Strychninkrämpfe glykogenfrei geworden waren, durch Suprarenin eine Zuckerausscheidung (allerdings relativ wenig) im Harn erzeugen können, ja es kam in seinen Versuchen unter dem Suprarenineinfluß sogar zu einer Anhäufung von Glykogen in der vorher davon befreiten Leber.

Vor einiger Zeit habe ich mehrere Versuche darüber angestellt, ob reine Fleischnahrung die Suprareninglukosurie beeinflusse, und zwar aus folgendem Gesichtspunkte.

Wie bekannt, hat Straub[2]) gefunden, daß die Kohlenoxydglukosurie von dem verfügbaren Eiweiß, nicht von der Kohlehydratzufuhr, abhänge; bei Fütterung nur mit Fleisch schieden seine Hunde infolge der Vergiftung reichlich Zucker aus, bei Fütterung mit Brot nur inkonstant und wenig. — Später wurde der Befund Straubs von Rosenstein[3]), der ebenfalls im Schmiedebergschen Laboratorium arbeitete, dahin eingeschränkt, daß bei gutgenährten Hunden durch Kohlenoxyd Zucker auch nach längerer Brotfütterung in den Harn gebracht wird; der Zucker fehlt dagegen, wenn man die Hunde erst hungern läßt und dann ausschließlich mit Brot füttert. — Diese Versuche beweisen jedenfalls, daß beim Zustandekommen der CO-Glukosurie nicht, wie sonst, die Kohlehydrate bzw. das vorhandene Glykogen, sondern Eiweiß (direkt oder indirekt) eine wesentliche Rolle spielt. — Nun hat Starkenstein[4]) eine Abhängigkeit der CO-Glukosurie von den Nebennieren aufgefunden; im Gegensatz zu den Angaben Macleods[5]) sah er, daß bei seinen (mit Fleisch gefütterten) Hunden die CO-Vergiftung keinen Diabetes verursachte, wenn die Splanchnici durchschnitten waren. Ferner stellte er fest, daß die Nebennieren durch die Vergiftung eine Einbuße an ihrer Chromierbarkeit und ihrem Gehalt an Suprarenin erleiden. — Als Folge eines durch das Kohlenoxyd bzw. die Asphyxie zentral ausgelösten Reizes »kommt es zu einem plötzlichen Übertritt relativ

1) L. Pollak, Experiment. Studien üb. Adrenalindiabetes. Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 61, S. 169.

2) W. Straub, Über die Bedingungen des Auftretens der Glukosurie nach d. Kohlenoxydvergiftung. Ebenda Bd. 38, S. 139.

3) W. Rosenstein, Über den Einfluß der Nahrung auf die Zuckerausscheidung bei der Kohlenoxydvergiftung. Ebenda Bd. 40, S. 363.

4) E. Starkenstein, Der Mechanismus der Adrenalinwirkung. Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. Bd. 10, S. 78.

5) Macleod, Die Ursache der durch Asphyxie hervorgebrachten Glukosurie, Amer. Journ. of Phys. Bd. 23, S. 278, hat übrigens nicht die Splanchnici, sondern alle Nerven an der Leberpforte durchschnitten.

größerer Mengen von Adrenalin in den Blutkreislauf, und dieses Adrenalin ist nun vielleicht mit anderen Momenten der Anlaß der Glukosurie« (S. 95). — In dieser vorsichtigen Formulierung ist Starkenstein geneigt, die Kohlenoxyd- als eine Suprareninglukosurie anzusehen. — War nun wirklich die von ihm festgestellte Suprareninausschwemmung das wesentliche Moment für die Glukosurie, so mußte man erwarten, daß auch die Zufuhr des Adrenalins von außen her nur unter denselben Bedingungen wirksam wird, wie diese durch die Vergiftung bewirkte Ausschwemmung[1]). Was den Einfluß der Fütterungsart betrifft, war deshalb anzunehmen, daß ausschließliche Fleischzufuhr — ähnlich wie bei der CO-Vergiftung — bei der Suprarenininjektion das Erscheinen von Zucker im Harn befördern, zum mindesten aber nicht hemmen würde. — Die drei angestellten Versuche geben eine ganz eindeutige Antwort hierauf.

Versuch 1.

Hund, 4600 g Gewicht, mit gemischter Nahrung gefüttert, erhält am 29. XI. 1916, 9^{45} Uhr 3 mg Suprarenin subkutan. Bis 3^{00} Uhr scheidet er 270 ccm Harn mit 0,64 % Zucker (polarimetrisch bestimmt) und bis 30. XI. 1916, 9^{00} Uhr 210 ccm mit 0,2 % Zucker aus, im ganzen also 1,73 g Zucker. — Vom 30. XI. 1916 ab wird er nur mit Kohlehydraten (Suppe mit Kartoffeln und Brot) gefüttert; der Harn ist zuckerfrei, das Gewicht sinkt bis 4. XII. 1916 auf 3600 g. An diesem Tage erhält er 9^{15} Uhr 2 mg Suprarenin, scheidet bis 4^{00} Uhr 170 ccm Harn mit 0,62 % Zucker (= 1,04 g) aus. Der bis zum 5. XII. 1916 gelassene Harn ist zuckerfrei. — Von nun an wird der Hund ausschließlich mit Kaninchenfleisch gefüttert. Das Gewicht steigt bis zum 11. XII. 1916 um 300 g; am 11. XII. 1916, 9^{00} Uhr werden 2 mg Suprarenin subkutan injiziert; bis 4^{00} Uhr werden 170 ccm Harn ausgeschieden, in dem die Trommersche Reaktion schwach positiv, der Zucker quantitativ nicht bestimmbar ist. Bis 12. XII. 1916, 9^{00} Uhr (Gewicht 3900 g) 210 ccm Harn, Trommer negativ. — Von nun an wird das Fleisch wieder fortgelassen und nur Kohlehydrat gefüttert. Am 15. XII. 1916, 9^{30} Uhr werden wieder (bei einem Gewicht von 3780 g) 2 mg Suprarenin injiziert; bis 3^{30} Uhr scheidet das Tier 170 ccm Harn mit 1,44 g Zucker aus. Bis 16. XII. 1916, 9^{00} Uhr 460 ccm Harn mit negativem Trommer.

Versuch 2.

Junger Hund, seit 13. XII. 1916 nur mit Fleisch gefüttert; 18. XII. 1916, Gewicht 3300 g, erhält 9^{00} Uhr 2 mg Suprarenin subkutan.

---

1) Einen Unterschied zwischen äußerer Zufuhr und innerer Ausschwemmung werden wohl gerade die Verfechter der Identität experimenteller Glukosurien mit übernormaler Adrenalinsekretion nicht annehmen.

Bis 19. XII. 1916 176 ccm Harn mit 0,83 g Zucker. — Erhält von jetzt an nur Kohlehydrate, kein Fleisch. Am 21. XII. 1916 Gewicht 3400 g, 9^{15} Uhr 2 mg Suprarenin; bis 5^{00} Uhr Nachmittag 250 ccm Harn mit 0,91 % = 2,27 g Zucker. Im nächsten Harn kein Zucker mehr.

Versuch 3.

Hund, 9000 g Gewicht; 21. XII. 1916 Hunger, 22.—26. XII. 1916 nur Fleisch. 27. XII. 1916, 9000 g Gewicht; 9^{30} Uhr 4 mg Suprarenin subkutan. Bis 28. XII. 1916, 9^{00} Uhr 680 ccm Harn, Trommer negativ, im Polarisationsapparat keine Drehung[1]). — Vom 28. XII. 1916 an bis 1. I. 1917 wird das Tier mit Kohlehydraten (ohne Fleisch) gefüttert. – 2. I. 1917 Gewicht 8600 g; 9^{00} Uhr 4 mg Suprarenin subkutan; bis 3. I. 1917, 9^{00} Uhr 615 ccm Harn mit 3,26 g Zucker.

Demnach war in zwei von drei Versuchen mit reiner Fleischnahrung durch eine Adrenalindosis, die bei Kohlehydratnahrung stark glukosurisch wirkte, keine Glukosurie zu erzeugen, im dritten erschien zwar Zucker im Harn, aber erheblich weniger als dasselbe Tier einige Tage später lieferte, nachdem es mit Kohlehydraten gefüttert worden war. Die Suprareninglukosurie verhält sich also in dieser Hinsicht ganz anders als die CO-Glukosurie.

Ich glaube natürlich nicht, daß durch meine Versuche bewiesen sei, die Kohlenoxydvergiftung und -glukosurie habe nichts mit den Nebennieren zu tun. Daß dem nicht so ist, beweisen schon die Versuche Starkensteins (Abnahme der Chromierbarkeit und des Suprareningehalts). Aber der Ausfall der Fütterungsversuche mahnt doch wohl dazu, nicht ohne weiteres experimentelle Glukosurien, bei denen Änderungen an den Nebennieren nachzuweisen sind, schematisch als »Suprareninglukosurien« aufzufassen. Tatsächlich ist ja auch mit der scheinbar einfachen Formel: zentraler Reiz — Suprareninausschwemmung — Glukosurie, bei näherer Betrachtung für das Verständnis nicht viel gewonnen. Es müssen hierbei auch die quantitativen Verhältnisse genügend berücksichtigt werden. Suprarenin wirkt allerdings, wie bekannt, schon in recht geringer Dosis zuckertreibend; so habe ich gelegentlich einmal schon nach etwa 0,05 mg pro Kilogramm Kaninchen subkutan einen positiven Trommer erhalten. Versuchen wir aber uns einmal zu vergegenwärtigen, was

1) Um die Wirksamkeit der gebrauchten Suprareninlösung sicherzustellen, habe ich folgenden Versuch ausgeführt: Kaninchen, 1900 g Gewicht, erhält am 28. XII. 1916, 10^{30} Uhr 1,5 mg (1,5 ccm) in der am 27. XII. 1916 beim Hunde gebrauchten Lösung subkutan. Bis 29. XII. 1916 70 ccm Harn mit 1,44 % Zucker (= 1,01 g), trotzdem das Tier durchfallkrank war.

die Nebennieren im Körper maximal leisten können, dann werden wir finden, daß hier ein Mißverhältnis zwischen der hypothetischen Leistung und dem überhaupt Möglichen vorliegt. Das Gewicht einer Nebenniere des Kaninchens beträgt etwa 0,22 g (Krause, Anatomie des Kaninchens, 2. Aufl., S. 230), beider zusammen also etwa 0,44 g. Extrahiert man zerriebene Kaninchennebennieren 24 Stunden mit der 100fachen Menge 0,9 %iger Kochsalzlösung, dann erhält man eine Lösung, die dieselbe Blutdruckwirkung wie eine Suprareninlösung von 1 : 200 000—1 : 250 000 besitzt[1]). Die beiden Nebennieren eines Kaninchens würden danach ebensoviel Suprarenin enthalten wie etwa 40 ccm der Lösung 1 : 200 000, d. h. etwa 0,2 mg[2]). — Nun hat Ritzmann gezeigt (S. 238), daß die Einlaufsgeschwindigkeit der Konzentration 1 : 2 Millionen Suprarenin in eine Vene 3—4 ccm pro Minute betragen muß, um nur eben Zucker in den Harn zu bringen, d. h. etwa $^1/_{500}$ mg pro Minute; sowie die Einlaufsgeschwindigkeit sinkt, hört die Glukosurie sofort auf. Um auch nur das Gleiche, eine eben erkennbare Glukosurie für eine Zeitlang zu unterhalten, zu leisten, müßte demnach die Nebenniere ihren Gesamtbestand an innersekretorischem Produkte[3]) immer in weniger als 2 Stunden ausscheiden und erneuern. Viel größer muß natürlich die Leistung sein, wenn es sich um Glukosurien von dem Ausmaße handelt, wie wir es z. B. bei der Piqûre kennen. So lieferten in einem anderen Versuche Ritzmanns (Nr. 23, S. 237) 156 ccm (innerhalb von 4 Stunden eingeflossen) der Lösung 1 : 250 000 (= 0,6 mg) 1,182 g, also eine relativ kleine Menge Zucker. Um nur diese zu produzieren, hätten die Nebennieren ihren ganzen normalen Gehalt an Suprarenin innerhalb von 4 Stunden dreimal zu sezernieren, also mindestens zweimal neu zu produzieren gehabt! Dadurch wird man zu der weiteren Annahme genötigt, daß der zentrale Reiz die Nebennieren nicht nur zu schneller Ausschüttung,

1) Eigene Versuche; auch aus den von Anderen abgebildeten Kurven (z. B. bei Starkenstein, S. 92) kann man ein ähnliches Verhältnis erkennen.

2) Natürlich kann mir eingewendet werden, das Organ enthalte mehr Suprarenin, als durch die Extraktion daraus zu bekommen sei; aber selbst wenn dies richtig wäre, so müßte man, um die Hypothese zu retten, noch behaupten, daß durch zentralen Reiz plötzlich mehr Suprarenin mobilisiert werde, als durch eine 24stündige Extraktion zu erhalten ist, und das dürfte selbst dem eifrigsten Vertreter der Theorie schwer fallen.

3) Daß eine Sekretion wie die des Suprarenins nicht mit derselben Geschwindigkeit vor sich gehen kann, wie die echter Drüsen, z. B. der Speicheldrüsen oder gar der Nieren, die im wesentlichen nur im Blute schon vorhandene Substanzen ausscheiden, ist selbstverständlich.

sondern auch zu andauernder vermehrter Produktion zwinge. Diese Annahme erscheint für die Piqûre vielleicht möglich, da der durch die Verwundung gesetzte Reiz des Zentrums auch noch weiter anhalten kann; ganz unverständlich aber ist es, wie die nur einige Minuten dauernde Einwirkung der Asphyxie (bzw. der CO-Vergiftung) auf das Zentrum eine solche stundenlang anhaltende Nachwirkung haben sollte. Viel plausibler ist da die Hypothese Macleods, der einen im Blute entstandenen Reizstoff direkt auf die Leberzellen wirken läßt.

Zusammenfassung.

1. Reine Fleischnahrung hemmt die Suprareninglukosurie, während sie die CO-Glukosurie fördert.

2. Es wird gezeigt, daß selbst ein möglichst hoch angenommener Gehalt der Nebennieren an Adrenalin nicht ausreicht, um eine Glukosurie wie die nach Piqûre hervorzubringen.

Druck von Breitkopf & Härtel in Leipzig.

Med.

84. Band 1.–3. Heft

ARCHIV
FÜR
EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE
UND
PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

PROF. R. BOEHM IN LEIPZIG, PROF. E. BOSTRÖM IN GIESSEN, PROF. F. A. HOFFMANN IN LEIPZIG, PROF. F. HOFMEISTER IN STRASSBURG I. E., PROF. L. LICHTHEIM IN BERN, PROF. H. H. MEYER IN WIEN, PROF. B. NAUNYN IN BADEN-BADEN, PROF. E. NEUMANN IN KÖNIGSBERG, PROF. F. PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. H. QUINCKE IN FRANKFURT A. M., PROF. L. RIESS IN BERLIN, PROF. O. SCHMIEDEBERG IN STRASSBURG, PROF. JUL. SCHREIBER IN KÖNIGSBERG, PROF. H. SCHULZ IN GREIFSWALD, PROF. R. THOMA IN HEIDELBERG.

REDIGIERT VON

Dr. B. NAUNYN
PROF. EMER. DER UNIV. STRASSBURG
IN BADEN-BADEN.

UND

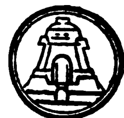
Dr. O. SCHMIEDEBERG
PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE
IN STRASSBURG I. E.

84. Band 1.–3. Heft

(Mit 1 Figur und 56 Kurven)



LEIPZIG
VERLAG VON F. C. W. VOGEL
1918



Ausgegeben am 30. Juli 1918

INHALT.

Das **Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie** erscheint in zwanglosen Heften, von denen 6 einen Band bilden. Preis eines jeden Bandes M. 22.—.

Alleinige Inseraten-Annahme durch die Annoncen-Expedition von **Gelsdorf & Co., G. m. b. H., Eberswalde bei Berlin**

Verantwortlicher Herausgeber: Prof. Dr. E. Schmiedeberg, Straßburg i. E.

